P III 696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 44
Nr. 1-2
1998

BIBLIOTECA

Universitatea de Medicină şi Farmacie din Târgu-Mureş

Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

S.C
Redatronic
COMPUTERS
SERV S.R.L

Tg.Mureş
Str.Lăpuşna Nr.6
Tel/fax 065-161282
-164885
http:\\www.redatronic.ro

Distribuitor autorizat:
Hewlett Packard EPSON Canon
SHARP DeLaRue GLORY
Importator direct - Germania
Humboldt
vă oferă:

Tehnică de calcul:
- Calculatoare Pentium şi Pentium II în orice configuraţii
- Imprimante matriciale, cu jet de cerneală sau Laser
  Epson, Hewlett Packard, Canon
- Copiatoare şi telefaxuri Sharp
- Proiectări şi instalări de reţele voce-date
- Instalări sisteme antiefracţie

Tehnică bancară:
- Maşini de numărat şi verificat bancnote
  DeLaRue, Glory
- Maşini de legat şi ambalat Humboldt
- Aparate cu ultraviolete, pentru verificat bancnote
- Case de marcat fiscale (cu posibilitatea conectării la PC)

+ service complet pentru toată gama de produse
+ toate tipurile de consumabile şi accesorii

Nu ezitaţi să ne căutaţi !

U.M.F. Târgu-Mureş
Biblioteca Centrală

Revista de Medicină şi Farmacie

Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Publicaţie a Universităţii de Medicină şi Farmacie din Târgu Mureş

ISSN 1221-2229

Adresa
Gheorghe Marinescu nr. 38
4300 Târgu Mureş
Tel. (+40)-65-215551
Fax (+40)-65-210407

Colegiul de redacţie

Redactor şef
Prof. dr. Ion Pascu
Redactori şefi adjuncţi
Prof. dr. Ludovic Seres-Sturm
Conf. dr. Alexandru Boţianu
Conf. dr. Constantin Copotoiu

Secretar de redacţie
Carmen Căldăraru

Redactori
Dan Dobreanu
Egyed Imre
Sigrid Eşianu
Dumitru Moldovan
Mühlfay Gheorghe
Sorin Popşor
Alexandru Şchiopu
Tiberiu Bătagă

Tehnoredactor
Kelemen Noémi

Coperta
MasterDruck Târgu Mureş

CUPRINS

EDITORIAL

Prezentarea scrisă sau orală a unei lucrări - indicaţii generale 3
Simion Cotoi

REFERATE GENERALE

Lipoprotein (a). Implication in atherothrombosis 4
Minodora Dobreanu

Les anticorps antiphospholipides 9
Alin Turcu

Aspecte particulare etnopsihiatrice şi transculturale întâlnite în judeţul Mureş 11
Mihai Ardelean, Marieta Grecu Gaboş

A Giardia lamblia tenyésztése 17
Barabás-Hajdú Enikő, Molnár Annamária, Nicolae Opriş

Chirurgia actuală a tuberculozei toracice - probleme de tactică şi tehnică chirurgicală - 21
Alexandru Boţianu, Anca Sin, Ion Pribac, Vasile Damian, Dan Rediş, Petre Boţianu, Alexandrina Ionilă, Csizer Susana, Valentin Căreianu, Caterina Gliga

Concluziile Simpozionului de Consens Naţional referitoare la tratamentul medical al ulcerului şi al gastritei cronice în era Helicobacter pylori 30
Ana Bratu

Calculăm sau măsurăm? Posibilităţile şi limitele evaluării asistate de calculator a hidrofobicităţii medicamentelor 34
Ferencz László

Frotiul vaginal şi importanţa sa practică în diagnosticul afecţiunilor din sfera genitală 38
Marius Cosma Gliga

Intoleranţa la proteinele laptelui de vacă 45
Horváth Adrienne, Pap Zoltán

Metoda ultrasonografică Doppler transcranială în afecţiunile cerebrovasculare 49
Ioan Macavei, Ion Pascu

Concepţii actuale asupra hiperreactivităţii bronşice 60
Dumitru Moldovan, Vass János - Róbert

Histologia, ultrastructura şi biologia moleculară a paraganglioamelor extra-adrenale 67
Pávai Zoltán, Ludovic Seres-Sturm

ARTICOLE ORIGINALE

Endogenous and exogenous vulnerability in major depressions associating hypochondriac syndrome 73
Aurel Nireştean, Mihai Ardelean

Ultrastructural modifications occurring during the growing period of the rat's infrapatellar synovial membrane 78
Lucian Bogdan Solomon, Ludovic Seres-Sturm

Efectul citotoxic al cromului hexavalent asupra unei tulpini levurice (MH 29511) 83
Ábrám Zoltán, Péter Mihály, Máthé János

Formarea osoasă heterotopică în miozita osificantă traumatică 87
Klara Bránzaniuc, Ludovic Seres-Sturm, Cristina Hajdu, Cosmin Adam

Acțiunea metolului asupra activității mușchiului cardiac și asupra activității enzimei Ca^{2+}ATP-ază a reticulului sarcoplasmatic de iepure 91
Domahidi Ioan, Hála Otto, Jakab Györgyi

Új módszer gyógyszerek felszívódásának „in vitro" tanulmányozására: a háromfázisú „folyadék-alagút" model 95
Ferencz László

Unele valențe medico-legale în infracțiunile de viol 98
Hecser László, Viorel Hădăreanu, Elena - Emilia Olaru, H Jung

Studiul unor parametrii hemodinamici și de reactivitate vasculară cerebrală pe un lot de subiecți sănătoși prin ultrasonografia Doppler transcranială 103
Ioan Macavei, Ion Pascu

Considerații asupra unor malformații renale, cauze de hipertensiune arterială la copil 108
Cristina Oana Mărginean, Constantin Rusnac

Klinikai tanulmány a Sepsiszentgyörgyön élő, két évesnél kisebb gyermekek verszegénységéről 112
Molnár Mária, Pap Zoltán

Evaluarea funcției mecanice a atriului stâng după conversia fibrilației atriale 115
Cristian Muntean, Eugen Panțuru, Laurențiu Cozlea, Ionuț Țilea, Dan Fărcaș, Cristina Șandor, Dan Bratu

Insuficiență cronică a trompei lui Eustachio ... 121
Bianca Oltean , Constantin Drașoveanu

Particularități clinico-evolutive ale mielomului multiplu 125
Galafteon Oltean, Smaranda Demian

Valoarea predictivă a unor modificări ale hemostazei în hemopatii maligne 128
Galafteon Oltean, Smaranda Demian, Zsigmond Éva, Corneliu Dudea

Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusul hepatitei B la personalul medico-sanitar din Târgu - Mureș 132
Rodica Popa, Maria Magdalena Iancu, Aurelia Cojan, Marialaki Ella, Miloș Ibolya, Cristina Golea, Monica Dănilă

Misoprostol alkalmazása középidős terhesség megszakítására 136
Szabó Béla, Nagy István

Műtött szívbeteg gyermekek rehabilitációja 138
Szántó András, Pap Zoltán

Studiul disproteinorahiilor la bolnavii cu atacuri cerebrovasculare ischemice prin electrofocusare geometrică 142
Alexandru G Șchiopu, Andreea Bârsan, Ion Pascu, Alexandru A Șchiopu

Importanța determinării unor markeri ai virusurilor hepatitice în diagnosticul hepatitelor cronice 146
Terza Livia, Lucia Jebelean, Molnár Gábor

Rolul transmiterii mamă-copil a virusurilor hepatitice B, C, D în inducerea infecției cronice la copil 150
Terza Livia, Molnár GB, Lucia Jebelean

Încărcătura bacteriană a mediului de spital în unele unități sanitare din Târgu-Mureș 154
Felicia Toma, Florin Brezan, Nicoleta Pătrulescu

Probleme de diagnostic microscopic și clasificare a tumorilor de timus 157
Mihai Turcu, George Simu, Sanda Achim

Cercetarea unor indicatori de potabilitate ai apei freatice în Târgu-Mureș 162
Ramona Ureche, Ábrám Zoltán, Orbán Antónia

Considerații cu privire la relația dintre tipul alimentației și afecțiunile acute întâlnite la sugarii aflați în evidența unui dispensar medical urban 165
Daniela Vasile, Constantin Rusnac

FARMACIE

Determinarea acțiunii antiinflamatoare a extractului bioactiv de turbă 168
Maria T Dogaru, Marcela Untaru, Camil Eugen Vari

Determinarea acțiunii analgezice a extractului bioactiv de turbă 171
Maria T Dogaru, Marcela Untaru

STOMATOLOGIE

Implicațiile imunologice ale leziunilor periapicale cronice 174
Kovács Dezideriu, Bocskay Ștefan

TEHNICI CHIRURGICALE

Tratamentul endoscopic al stricturilor uretrale prin abord bifocal 179
Cristi Catarig, Dorin Nicolescu, Bakos Ioan

Strategia noastră operatorie în litiaza vezicală .. 183
Ladislau Schwartz, Dorin Nicolescu

PREZENTARE DE CAZ

Teratom mediastinal 186
Alexandru Boțianu, Mircea Buruian, Petre Boțianu, Alexandrina Ioniță, Anca Sin, Ion Pribac, Vasile Damian, Dan Cozma, Gabriela Jimboreanu, Corina Mărginean, Corina Popvici, Ion Ilca, Marcel Hârbu

Observații privind tratamentul unui caz de hemangiom 193
Anca-Victoria Doboș, Ovidiu Buțiu, George Simu, Ionel Nina, Călin Doboș

ISTORIA MEDICINII

Grigore Alexandru Benetato 195
Aurel Cojocaru

Sub specie aeternitatis 200
Aurel Cojocaru

IN MEMORIAM

In memoriam 203
Ovidiu V Buțiu

În memoria dr. Fugulyan Grigore, medic primar oftalmolog 204
Fugulyán Katalin

Prezentarea scrisă sau orală a unei lucrări - indicaţii generale -

Adevărata valoare a unei lucrări scrise sau orale constă în conţinutul ei. Scopul autorului este să transmită mesaje. Pentru a realiza acest deziderat e nevoie ca lucrarea să fie concisă şi scurtă şi adresată celui care o citeşte sau o ascultă. Pentru ca esenţa lucrării să fie receptată corespunzător este nevoie de câteva reguli formale.

Lucrarea ştiinţifică nu se concepe ca un articol de ziar sau ca o operă beletristică. Trebuie să fie simplă, clară şi concisă. Prezentarea ei comportă o serie de reguli.

De fiecare dată când dorim să prezentăm o lucrare în scris sau oral trebuie să ne amintim de cele 5 întrebări clasice:

1. Why did you start?

De ce ai făcut cercetarea respectivă, care ţi-a fost motivul?

2. What did you do?

Cum ai realizat cercetarea respectivă, cu ce mijloace?

3. What does it mean?

Care sunt concluziile cercetării, ale rezultatelor obţinute?

5. What is the message?

Ce doreşti să transmiţi, ce-i important, nou în ceea ce ai lucrat?

REDACTAREA UNEI LUCRĂRI SCRISE

Pentru conceperea unui text, prima problemă care se pune este: cui îi este adresată lucrarea, cărui public, pe cine interesează.

De obicei, pentru studii clinice şi experimentale se utilizează următoarea formă:

1. Introducere - punere în temă şi motivul pentru care s-a efectuat lucrarea,
2. Material şi metodă: pe ce s-a lucrat şi ce metodologie s-a folosit pentru obţinerea datelor primare,
3. Rezultate - ce s-a obţinut, care sunt datele primare ale problemei,
4. Discuţia rezultatelor - ce aport nou, corelat cu datele din literatură şi ce interpretare s-ar putea da rezultatelor,
5. Concluzii - ce s-a obţinut în urma lucrării, care e mesajul lucrării,
6. Rezumat - problema, rezultate şi concluzii exprimate telegrafic,
7. Bibliografia - tratatele şi articolele care au stat la baza cercetării, cu citarea lor în text privind datele obţinute de la ele,
8. Legenda figurilor - titlul, definirea clară şi concisă a tabelelor, figurilor,
9. Alegerea titlului - să corespundă conţinutului, să fie clar şi concis, fără abrevieri şi să suscite interes,
10. Cuvinte cheie - pentru a uşura munca cititorului se precizează câteva teme cu care operează lucrarea.

Se recomandă să se păstreze o proporţie logică între diferitele părţi; astfel, introducerea şi concluziile să fie reduse ca dimensiuni, iar materialul şi metoda, dar mai ales discuţia rezultatelor să fie mai dezvoltată. Articolul să fie cât mai concis, mai clar, iar redactarea să se facă sobru, cu propoziţii scurte. Să se evite expresii familiare, de jargon, la fel monotonia şi expresiile clişeu. Să se folosească substantive şi verbe şi cât mai puţine adjective şi adverbe. Să se respecte regulile de gramatică şi sintaxă a limbii în care se scrie. E util ca lucrarea să fie refăcută de câteva ori înainte de forma finală. Textul şi forma să fie adaptate cerinţelor revistei unde se trimite lucrarea spre publicare. Referatele generale să răspundă acelorași întrebări şi să fie concepute clar şi concis.

PREZENTAREA ORALĂ

Aranjarea materialului este asemănătoare articolului scris.

Lucrarea să fie vorbită, nu citită. Să fie expusă nuanţat şi rar. Figurile şi graficele să fie explicate, nu citite, iar modul de prezentare să fie simplu, fără preţiozitate. Să nu se prezinte prea mult material, dar autorul să fie pregătit pentru întrebări.

Un ultim deziderat este să te încadrezi în timpul acordat. Figurile să nu fie încărcate, scrisul şi schemele să fie vizibile.

POSTERELE

Au o structură asemănătoare.

Au avantajul că se pot exprima şi discuta mai atent datele prezentate. Se pot folosi tabele şi grafice mai complicate decât la prezentarea orală. Materialul trebuie să conţină puţine mesaje, să se respecte indicaţiile pentru prezentarea de tip poster. Textul, figurile şi tabelele trebuie să fie văzute de la 3 m.

În legătură cu activitatea ştiinţifică, în Carta Universităţii de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş este prevăzut ca ea să fie obligatorie pentru cadre didactice dar şi pentru studenţi. Se prevede că cel puţin la 2 ani cadrele didactice au obligaţia să publice un articol în revista Universităţii.

Prof. dr. Simion Cotoi

Lipoprotein (a). Implication in atherothrombosis

Minodora Dobreanu

Lipoproteina(a) este un complex macromolecular alcătuit dintr-o particulă lipoproteică cu densitate mică (LDL), în care Apo B_{100} este legată covalent cu o proteină intens glicozilată - Apo(a). În anumite situații, Lp(a) se comportă ca un inhibitor al activatorilor PLG. Concentrația crescută a Lp(a) în plasmă, alături de un raport crescut Lp(a) lys^+ / Lp(a) lys^-, perturbă fibrinoliza la suprafața endoteliului vascular și poate accentua încorporarea Lp(a) în peretele vascular. În evaluarea riscului trombotic este importantă nu numai determinarea concentrației Lp(a), dar și heterogenitatea funcțională a Apo(a). În timp ce concentrațiile fiziologice ale Lp(a) pot avea rolul de a controla generarea plasminei la suprafața endoteliului, nivelurile crescute ale Lp(a) inhibă mecanismul fibrinolitic, conducând la un status protrombotic. Astfel, asocierea hiper Lp(a) cu boala coronariană dovedește legătura între hipofibrinoliză și ateroscleroza progresivă. Concentrația Lp(a) poate reprezenta un element de control al fibrinolizei de la suprafața endoteliului vascular.

Cuvinte cheie: Lp(a), plasminogen, tromboză, fibrinoliză.

Lipoprotein(a) is a macromolecular complex composed of an LDL - particle (with lipid composition very similar to that of LDL) in which Apo B_{100} is linked covalently to a large highly glycosylated protein – Apo(a). Lp(a) appears to act (under some circumstances) as an inhibitor of PLG activators. A high Lp(a) lys^+ / Lp(a) lys^- ratio together with a high plasma Lp(a) level might impair surface - bound fibrinolysis and might increase incorporation of Lp(a) into the vessel wall. Determination not only of absolute circulating concentration of Lp(a), but also of functional heterogeneity of the Apo(a) isoforms are primordial for the evaluation of the thrombotic risk. Whereas physiological levels of Lp(a) might serve to control the unopposed generation of plasmin at the cell surface, elevated levels of Lp(a) would suppress the cell's "sentinel" fibrinolytic mechanism, possibly leading to a prothrombotic tendency. Thus the association of large amounts of Lp(a) on and within lesions of diseased coronary vessels may provide a link between impaired cellular fibrinolysis and progressive atherosclerosis. The ambient concentration of Lp(a) may represent one level of control through which cell surface fibrinolysis is regulated.

Key words: *Lp(a), plasminogen, thrombosis, fibrinolysis.*

The association between thrombosis and atherosclerosis was first recognized many years ago: the thrombogenic hypothesis of atherosclerosis was proposed more than 100 years ago by Rokitanski. Insulated fibrinogen in the intima will be converted to fibrin by thrombin which is induced by the activation of prothrombin by tissue factor released from endothelial cells and macrophages. Fibrinogen and fibrin will be degradated by plasmin which is converted from plasminogen (PLG) by plasminogen activators released from endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages. Fibrin and its degradation products deposited on the endothelial surface may induce separation and migration of the endothelial cells. Fibrin promotes the proliferation of smooth muscle cells along with similar growth factors as that produced by macrophages, smooth muscle cells and platelets. On the contrary, fibrin degradation products inhibit the proliferation of the smooth muscle cells. It is interesting to note that fibrin degradation products and fibrinogen degradated products from human fibrin(ogen) also possess anticlotting properties. Fibrin may also play a significant role in atherosclerosis by binding lipoprotein. It is tempting to speculate that coagulation, in particular that initiated by the factor VIIa and the tissue factor, and degradation of fibrin by plasmin could play an integral part in the process of atherosclerosis.

Among thrombotic risk factors for the development of clinical coronary heart disease are:

- increased plasma fibrinogen and factor VII a,
- increased PAI activity,
- some subtle disorders in the endothelial function (hypercholesterolemia impairs the production of Endothelium Derived Relaxing Factor - EDRF).

University of Medicine and Pharmacy Târgu-Mureș, Dept. of Clinical Biochemistry
Primit la redacție: 30. 04. 1997
Adresa pentru corespondență: Minodora Dobreanu, Dept. of Clinical Biochemistry, UMF Târgu-Mureș.

Lipoprotein (a) – Lp (a) – constitues a link between two pathologies which are of major relevance to public health in most countries of the world. Because of the structural homology of Apo (a) and Plasminogen, a new mechanism by which *ATHEROGENESIS* and *THROMBOGENESIS* may interact has been suggested.

Lp(a) was first identified in human plasma more than 30 years ago by Berg[1] and later proved to be a significant independent risk factor for cerebrovascular disease, coronary artery disease, restenosis of coronary artery vein grafts and after percutaneous coronary angioplasty. The power of this relationship appears similar to that of systolic blood pressure and serum triglyceride levels, but less than that of LDL cholesterol, total serum cholesterol and ApoAI.[2]

Initially Lp(a) was detected in only about a third of the human samples and was named Lp (a^+) and Lp (a^-) respectively. When more sensitive assays were developed to measure Lp(a) concentrations accurately, investigators realized that nearly everyone carries some Lp(a) but plasma levels have marked interindividual differences (up to - 1000 fold). The mean accepted plasma concentration of Lp(a) is 30 mg%. For the most part, Lp(a) concentrations are genetically decided and remarkably stable over time. Lp(a) concentrations are relatively uninfluenced by age, gender, diet and most pharmacological interventions that significantly alter plasma levels of other lipoproteins (Exceptions: fish oils, nicotinic acid, neomycin and colestipol in association).[3] It seems possible that a decrease in high Lp(a) levels could occur in response to increased physical activity and moderate alcohol intake. Several metabolic disorders (renal diseases, diabetes mellitus) are associated with elevation in plasma Lp (a) levels.[3,4]

PROPERTIES OF LP (a)

Lp (a) is a macromolecular complex composed of an LDL - particle (with lipid composition very similar to that of LDL) in which Apo B_{100} is linked covalently to a large highly glycosylated protein – Apo (a) – by a disulfide bridge between kringle 36 of Apo (a) and residue 3734 or 4190 in the carboxyl terminal region of the Apo B_{100}.[5] Lp (a) and LDL share several chemical and physical properties:[6]

-an elevated content of cholesteryl ester (30 - 45% by weight),

-a single copy of Apo B_{100} per particle, but there are also differences:[7]

-higher content of protein (~30% by weight), 1 or 2 Apo (a) in each Lp (a),

-higher content of carbohydrates (~ 30% of the total protein)[8] - manose:galactose:galactosamine: glucosamine:sialic acid = 3:7:5:4:7,

-20% larger particle size (~ 280 A°),

-higher molecular weight (300 - 800 kDa),

-higher density (1,06 - 1,095 g / cm^3). Some of Lp (a) is found in all density intervals ranging from 1.02 g / cm^3 to 1,210 g / cm^3.[9]

-pre β1 electrophoretic mobility (like VLDL), thus called "sinking pre β". In fact 90% of Lp (a) is found as distinct bands between LDL and HDL_2, independent of plasma concentration of Lp (a). Lp (a) confuses many Lp assays, leading to eroneous results (e.g. of HDL if quantified by ultracentrifugation).

Lp (a) are very heterogenous in size and density because of:

-differences in Apo P / Lipid ratio,

-Apo B_{100} / Apo (a) stoichiometry,

-Apo (a) polymorphism.

Apo (a) is the specific marker of Lp (a) that exhibits a striking similarity to plasminogen (75 - 85 % of the aminoacids in Apo (a) coincide with those of plasminogen).[7,10] The dominant structural motif of Apo (a) is the kringle (a three - disulfide triple loop structure, named for its resemblance to a Danish pretzel). Like plasminogen (PLG), Apo (a) possesses:

-a single copy of kringle V (91% homologous to that of PLG),

-but a variable number (12 - 51) of repeated copies of the kringle IV domain of PLG (75 - 85 %) homologous to kringle IV of PLG),

-a C terminal pseudo*protease trypsin like domain, that shares 94% homology with corresponding domain of PLG.

PLG and Apo (a) are also genetically linked on chromosome 6 and may have arisen from a common ancestral gene. Protein family tree shows a hypothetical reconstruction of the evolutionary relations within an extended group of molecules that includes Apo (a) and PLG. All the proteins are derived from an ancestral protease (trypsin or another Serine protease) and contain kringle structures. Molecules with new properties [PLG, Apo (a), Prothrombin, Factors VII, IX, X, XII, Protein C, t - PA, Urokinase, Hepatocyte Growth Factor] arose through the addition, deletion or duplication of functional domains in the proteins and also through the gradual accumulation of aminoacid substitutions through mutation. Apo (a) and PLG began diverging in sequence only about 40 million years ago. That time corresponds to the timing of the split be-

* While the catalytic triad (His_{602} - Asp_{646} - Ser_{740}) of PLG is maintained in Apo (a), a crucial substitution of Ser for Arg_{561} occurs at the equivalent activator site, prohibiting the expression of true enzymatic activity by Lp(a). It follows that by a genetic predetermination, Apo (a) has a permanent zymogen status[6]

tween Old World and New World monkeys,[10] so Lp (a) is present only in plasma of primates and is not present in common laboratory animals like dogs, rats and mice (Exception: hedgehogs). Major efforts have been made to develop a transgenic mouse model in which to study the metabolism, genetics and atherogenicity of Lp (a).[11]

The Apo (a) gene is located in the long arm of chromosome 6 (q 26 - 27), adjacent to the PLG gene. The genes are oriented in a head - to - head fashion within 50 kb of each other.[11] There are up to 20 alleles for Apo (a) and more than 95% of individuals are heterozygous.[6] Six different isotypes may be found among the general population: they are inherited as a codominant autosomic monogenic trait. The size variation in the Apo (a) protein arises from variation in the copy number of kringle IV repeats in the Apo (a) gene.[7,11] The plasma concentration of Lp (a) is inversely related to the size of Apo (a) protein: thus the small (B) type isoforms (MW < 500 kDa) are associated with higher plasma Lp (a) concentrations than large isoforms (S) of Apo (a), with greater number of kringle IV domains. Furthermore Lp (a) particles containing large Apo (a) isoforms tend to be richer in protein and poorer in lipid than their smaller counterparts.

LP (a) METABOLISM

Because of the similarities between Lp (a) and LDL one may expect that the metabolism of these two lipoproteins proceeds via similar route. This however is only partly true. The chemical composition of the Lp (a) is very similar to that of LDL, but the metabolism is different. Liver is the most likely site of synthesis of the Lp (a) that is found in the plasma, but Lp (a) enters the blood stream other than in form of TG - rich lipoproteins.[9] The catabolism, in part proceeds via common pathways, as Lp (a) is bound to the B / E receptor. The fractional catabolic rate is 26% / day for Lp (a) as opposed to 37% / day for LDL.[9] The Lp (a) catabolic rate is very similar among different individuals and comes from the balance of two complementary pathways:

-uptake from blood by tissue cells via LDL - receptors and

-non - receptor macrophagic internalization at the level of the reticulo - endothelial system.

-Lp (a) is less effective than LDL, in:

-down - regulation of LDL - receptor activity,

-suppression of cellular sterol synthesis,

-stimulation of cholesteryl ester formation in human fibroblasts.

LP (a) AS A THROMBOGENIC FACTOR

The endothelial cells possess a cell-surface fibrinolytic system whose regulation is as yet not very clear. The system includes binding sites for both PLG and tissue type plasminogen activator (t - PA). The juxtaposition of these two substances would result in the continuous generation of cell surface plasmin. The plasmin degradation of fibrin is a highly specific process. This is related to the fact that t - PA, PLG and fibrin form a ternary complex, which promotes plasmin formation in association with the fibrin surface, where t - PA and plasmin are protected from inactivation by their specific inhibitors: plasminogen activator inhibitor 1 (PAI - 1) and α 2 - Plasmin Inhibitor (α 2 - PI or α 2 - AP) respectively. α 2 - AP is a highly potent inactivator of plasmin. In addition, α 2 - AP interferes with the absorption of PLG to fibrin and inhibits the effect of PLG activators.

The homology between Lp (a) and PLG has lead to suggestions that there may be competitions between the two, for binding to cell membranes and to fibrin. Kinetic studies demonstrate that

There are two potential mechanisms whereby Lp (a) may exert a prothrombotic effect by inhibiting generation of plasmin:

1.Lp (a) appears to act (under some circumstances) as an inhibitor of PLG activators: Lp (a) can attenuate PLG activation by t - PA, by acting as a competitive inhibitor of t - PA in presence of fibrinogen.

2.Lp (a) also regulates PAI - 1 expression in endothelial cells: Lp (a) enhances endothelial cell synthesis of PAI - 1.[13] Increases of PAI - 1 were not found with LDL, PLG or Lp(a).

Endothelial cells, macrophages and platelets have at their membrane surface high affinity sites for PLG. These sites locally concentrate PLG, which is then activated by adjacently bound PLG activators. Lp (a) binds to these sites with an affinity comparable to PLG as a result of the Apo (a) kringle IV domains. Lp (a) displacement of PLG from these cellular binding sites may prevent PLG from interacting with PLG activators such as t - PA and u - PA (urinary - type PLG Activator) and may thereby depress fibrinolysis .[5,14,15]

Lp (a) particle may bind with higher affinity than LDL to components of the extracellular matrix (fibronectin, elastin, collagen and glycozaminoglycans).[7,10] Lp (a) is the major factor mediating lipoprotein binding and it may increase atherogenesis both by increasing lipid accumulation and by blocking plasminogen binding sites and inhibiting the removal of fibrin.

Lp (a) may be a modulator of activation of plasminogen on the *fibrin surface*. Lp (a) has been shown to inhibit fibrinolysis as a result of diminished plasmin formation. Using competitive binding assays, Loscalzo and colleagues[16] have shown that Lp (a) competes with PLG and to a

lesser extent with t - PA for fibrin binding.[16,17,18] The lysine-binding sites in PLG mediate its interaction with fibrin and α 2 - AP, these interactions suggesting that the lysine-binding sites play a crucial role in the regulation of fibrinolysis. Data are biginning to accumulate that Lp (a) can inhibit the PLG activation *in vitro*, probably by binding to lysine residues on the fibrin surface making it unaccessible to PLG**. Apo (a) binds to the intrachain lysines of intact fibrin and to carboxyl - terminal lysine residues of plasmin - degraded products of fibrin.[7]

The plasmin generated by the t - PA modifies fibrin to produce new carboxy - terminal lysyl residues that served as PLG - binding sites. Fibrin monomer increase basal PLG activation by t - PA approximatively 8 - fold.[19] Addition of Lp (a) at upper system reduces the rate of enhancement by 71%. So Lp(a) can decrease fibrin enhancement of PLG activation by t - PA, in pure and more complex plasma systems (calculated extent of attenuation: 62%).[19] Plasmin treatment of the fibrin surface was found to increase the binding of Lp (a) by about 4 - fold.[20] Plasmin treatment did enhance the binding of LDL to fibrin. The interaction between Lp (a) and plasmin-modified fibrin was lysine-binding-site dependent, since the binding reaction was inhibited by ε - amino caproic acid (ε ACA).

Lp (a) lys^+ have a changing fraction, donor dependent (17 - 91%), which is reponsible for inhibition of *in vitro* PLG activation by tPA.[17] A high Lp (a) lys^+ / Lp (a) lys^- ratio together with a high plasma Lp (a) level might impair surface - bound fibrinolysis and might increase incorporation of Lp (a) into the vessel wall. On the other hand a low Lp (a) lys^+ / Lp (a) lys^- ratio might reduce the risk from high plasma Lp (a) levels.

Determination not only of absolute circulating concentration of Lp (a), but also of functional heterogeneity of the Apo (a) isoforms are primordial for the evaluation of thrombotic risk.[21] In plasma from heterozygous subjects, the influence of each Lp (a) isoform on fibrinolysis will depend on their affinity for fibrin and on their concentration relative to each other and to PLG.[22]

In conclusion, whereas physiological levels of Lp (a) might serve to control the unopposed generation of plasmin at the cell surface, elevated levels of Lp (a) would suppress the cells "sentinel" fibrinolytic mechanism, possibly leading to a prothrombotic tendency. Thus the association of large amounts of Lp (a) on and within lesions of diseased coronary vessels may provide a link between impaired cellular fibrinolysis and progressive atherosclerosis. The ambient concentration of Lp (a) may represent one level of control through which cell surface fibrinolysis is regulated.

** In fact, the affinity of Apo (a) for fibrin is strong enough to permit isolation of Lp (a) from plasma by lysine - Sepharose affinity chromatography. Isolation of Lp (a) from fresh human plasma by using ultracentrifugation followed by affinity chromatography, separated Lp (a) in two species: a non - lysine - sepharose binding fraction [Lp (a) lys^-] and a lysine - sepharose binding fraction [Lp (a) lys^+].[17,18]

REFERENCES

1 Berg K - *A New Serum Type system in man: The Lp (a) system.* Acta Pathol Microbiol Scand, 1963; 59:369 - 382

2 Sigurdsson G - *Estimating Coronary Artery Disease Risk from Apolipoprotein Levels.* Cardiology Board Review, 1993; 10:41 - 45

3 Rader DJ, Brewer HB - *Lp (a). Clinical Approach to a Unique Atherogenic Lipoprotein.* JAMA, 1992; 267: 1109 -1112

4 Rader DS - *Variation in Lp (a) concentrations among individuals with the same Lp (a) isoform is determined by the rate of Apo (a) production.* J Clin Invest 1993; 91:443 - 447

5 Scanu AM - *Lp (a) as a thrombogenic factor* in Thrombolysis. Basic Contributions and Clinical Progress, Ed Haber E and Braunwald E, Mosby, 1991; 105 - 112

6 Scanu AM - *Lp (a). A Genetic Risk Factor for Premature Coronary Heart Disease.* JAMA, 1992; 267:3326 - 3329

7 Chapman MJ, Thierry Huby, et al - *Lipoprotein (a): Implication in atherosclerosis.* Atherosclerosis, 1994; 110 (Suppl):S 59 - S 75

8 Fless GM, Zum Mallen ME, Scanu AM - *Physicochemical properties of Apo (a) and Lp (a) derived from the dissociation of human plasma Lp(a).* J Biol Chem, 1986; 261:8712 - 8718

9 Kostner GM - *The Physiological Role of Lp (a).* in Lipoprotein (a), Ed Scanu A M, Academic Press, 1990; 183 - 204

10 Lawn RM - *Lp (a) in Heart Disease.* Scientific American, 1992; June, 26 - 32

11 Gaw A, Helen H Hobs - *Molecular genetics of Lp (a): new pieces to the puzzle.* Current Opinion in Lipidology, 1994; 5:149 - 155

12 Edelberg JM, Lee YJ - *Lp (a) purification and kinetic analysis* in Methods in Enzymology, Ed Lorand L and Mann KG, 1993; 223: 272 - 288

13 Etingin OR, Hajjar DP, et al - *Lp (a) regulates plasminogen activator inhibitor (1) expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis.* J Biol Chem, 1991; 266:2459 - 2465

14 Plow EF, Miles LA - *Relationship between Plasminogen Receptors and Lp (a).* in Lipoprotein (a), Ed Scanu A M, Academic Press, 1990; 117 - 128

15 Edelberg JM - *Lp (a) regulates Plasmin generation and inhibition.* Chem Phys Lipids, 1994; 67:363 - 368

16 Loscalzo J, Weinfeld M, et al - *Lp (a), fibrin binding and plasminogen activation.* Arteriosclerosis, 1990; 10:240 - 245

17 Bas Leerink C, Duif PFCCM, et al - *Lysine - Binding Heterogeneity of Lp (a): Consequences fot Fibrin Binding and Inhibition of Plasminogen Activation.* Thromb Haemost, 1992; 68:185 - 188

18 KUHN FE, MOHLER ER, ET AL - *Cholesterol and Lipoproteins: Beyond Atherogenesis*. Clin Cardiol, 1992; 15:883 - 890
19 LOSCALZO J, FLESS GM - *Lp (a) and Fibrinolytic System* in Lipoprotein (a), Ed Scanu A M, Academic Press, 1990; 103 - 115
20 HARPEL PC, GORDON BR - *Plasmin catalyzes binding of Lp (a) to imobilized fibrinogen and fibrin*. Proc Natl Acad Sci USA, 1989; 86:3847 - 3851
21 HERVIO L., CHAPMAN M.J. - *Does Lp (a) Heterogeneity Influence Lp (a) Effects on Fibrinolysis?* Blood, 1993; 82:392 - 397
22 HERVIO L, DURLACH V, ET AL - *Multiple binding with identical linkage: a mechanism that explains the effect of Lp (a) on fibrinolysis*. Biochemistry, 1995; 34:13353 - 13358
23 MUSZBEK L, ROZA ADANY - *Novel Aspects of Blood Coagulation Factor XIII. I. Structure, Distribution, Activation and Function*. Crit Rev Clin Lab Sci, 1996; 33:357-421
24 JANSEN JWCM, MINKEMA J, ET AL - *Coupling of a2 - antiplasmin to fibrin by factor XIIIa and effect of factor XIII - inhibitor species differences*. in Factor XIII, Ed McDonagh J, Seitz R, Schattauer, Stuttgart, 1993; 61 - 64
25 BORTH W, CHANG V, ET AL - *Lp (a) is a substrate for Factor XIIIa and tissue transglutammase*. J Biol Chem, 1991; 266:18149 - 18153

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

Les anticorps antiphospholipides

Alin Turcu

Descoperirea anticorpilor antifosfolipidici stă la originea descrierii, relativ recente, a sindromului antifosfolipidic. Acesta asociază apariţia trombozelor, trombopeniei şi avorturi repetate în prezenţa antifosfolipidelor. Consecinţele pot fi grave iar tratamentul presupune anticoagularea de lungă durată. Mecanismul patogenic nu a fost clar stabilit. Depistarea antifosfolipidelor se face la ora actuală prin dozarea anticardiolipinelor şi punerea în evidenţă a anticoagulantului circulant. Numeroase aspecte rămân de clarificat în legătură cu prezenţa antifosfolipidelor în circumstanţe ca maladiile autoimune sau sindromul antifosfolipidelor.

Cuvinte cheie: anticorpi antifosfolipidici, sindromul antifosfolipidelor

La découverte des anticorps antiphospholipides est à l'origine de la description relativement récente du syndrome des antiphospholipides. Celui-ci associe l'apparition des thromboses, thrombopénies et avortements à la répétition et à la présence des antiphospholipides. Les conséquences peuvent être graves et le traitement repose sur une anticoagulation au long cours. Un mécanisme pathogénique n'a pas été clairement établi. Le dépistage des antiphospholipides se fait actuellement par le dosage des anticardiolipides et la mise en évidence de l'anticoagulant circulant. De nombreuses aspects resentent à éclaircir à la signification de la présence des antiphospholipides dans des circonstances tels que les maladies auto-immunes ou le syndrome des antiphospholipides.

Mots-clés: anticorps antiphospholipides, syndrome des antiphospholipides

Les phospholipides sont des constituants des membranes cellulaires eukariotes. La découverte des anticorps dirigés contre les phospholipides est liée à un diagnostic sérologique du syphilis. Depuis leur introduction, de fausses positivités de la RBW et du VDRL, deux tests qui utilisent comme substrat des phospholipides, ont ainsi été observées.[1] Ceci suggère la présence dans le sang de ces sujets, d'un facteur capable de réagir avec les phospholipides, comme c'est le cas dans le syphilis.

Pendant la 6-ème décennie, une substance est mise en évidence dans le plasma de certains patients lupiques, entraînant l'allongement in vitro du temps de coagulation dépendant des phospholipides. Cette substance est appelée anticoagulant circulant lupique ou lupus anticoagulant.[1] Un rapprochement est fait entre l'existence d'une fausse sérologie syphilitique et la présence de l'anticoagulant lupique.[2] Ensuite, Bowie et al,[3] signalent l'apparition plus fréquente des thromboses chez les patients lupiques ayant un anticoagulant circulant.

Au début des années '80 Soulier et Boffa,[4] décrivent l'association entre des avortements spontanés à répétition, des accidents thrombotiques et la présence d'un anticoagulant circulant. Il est suggéré que celui-ci est un anticorps antiphospholipide qui entraîne *in vitro* un allongement du temps de coagulation dépendant des phospholipides et *in vitro* des phénomènes thrombotiques.

Peu après, Harris et al,[5] démontrent l'association dans le lupus à la présence des anticardiolipides et l'anticoagulant lupique, des thromboses veineuses ou artérielles et des thrombopénies.

Ceci conduit à la description d'un syndrome des antiphospholipides associant la présence des anticorps antiphospholipides et/ou anticoagulant lupique, à la survenue des thromboses, thrombopénies et avortements à répétition. Décrite d'abord chez les patients lupiques, son existence a été ensuite signalée en l'absence de la maladie auto-immune ce qui permet de distinguer le syndrome secondaire et respectivement primaire des antiphospholipides.[1]

Les conséquences de cette pathologie thrombotique sont importantes. Les sujets atteints, généralement jeunes, sont exposés à des complications graves: embolie pulmonaire, thrombose intracardiaque, infarctus du myocarde, nécroses viscérales, pertes foetales à répétition. A l'origine de ces manifestions sont des thromboses veineuses, artérielles ou placentaires. La thrombopénie est due aux anticorps antiplaquettes.[1]

Service de médecine interne et maladies systémique. Hopital Général. 3 rue de Faubourg Raines. 21000 Dijon. France
Primit la redactie 04.12.1997

Le mécanisme de l'apparition des thromboses est peu connu, vraisemblablement lié à l'interférence des antiphospholipides avec des mécanismes de limitation de la coagulation dépendantes des phospholipides.[1]

Le traitement du syndrome des antiphospholipides est anticoagulant au long cours. L'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs est réservée aux cas à une maladie auto-immune associée.[6]

La mise en évidence des antiphospholipides se fait en pratique par le dépistage de l'anticoagulant circulant et le dosage des anticardiolipides. Les tests sérologiques du syphilis, très peu sensibles, ne sont plus utilisés.

La présence d'un anticoagulant circulant est affirmée par une procédure en 4 étapes: l'allongement du temps de coagulation dépendant des phospholipides; 2 absence de correction après mélange avec du plasma normal; 3 confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur; 4 exclusion d'un déficit ou inhibition spécifique de l'un des facteurs de la coagulation.[7]

Le dosage des anticardiolipides se fait par technique immuno-enzymatique ELISA. Il est actuellement admis que l'activité des anticardiolipides est corrélée à celle des autres antiphospholipides dont le dosage n'est pas courant. Le seuil de positivité est en fonction des réactifs utilisés et la réalisation d'une standardisation est en cours.[8]

Des anticorps ont été décrits contre des protéines cofacteurs des phospholipides et notamment contre la ß2 glycoprotéine I qui fixe les cardiolipides. Il est suggéré que les anticorps antiphospholipides sont *in vitro* dirigés contre les complexes phospholipide-cofacteurs.[9]

Il faut enfin souligner que l'apparition des antiphospholipides n'entraîne pas automatiquement des manifestations thrombotiques. En même temps, des antiphospholipides peuvent être détectés dans des circonstances très variées: infections virales, néoplasmes, prise de médicaments sans que leur signification soit connue. Des recherches sont encore nécessaires pour distinguer les situations où leur présence entraîne l'apparition des phénomènes thrombotiques et pour préciser dans ces cas les mécanismes pathogéniques responsables.

BIBLIOGRAPHIE:

1 Bletry O, Piette AM, Dray JM - *Syndrome des antiphospholipides* Rev Fr Lab, 1997; 293:19-24

2 Alarcon Segovia D, Osmundson PJ - *Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus* Ann Intern Med, 1965; 62:907-919

3 Bowie EWJ, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, Owen CA Jr - *Thrombosis is systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants.* J Lab Clin Med. 1963; 62:416-430

4 Soulier JP, Boffa MC - *Avortements à répétition, thromboses et anticoagulant circulant antithromboplastine* Nouv Presse Méd, 1980, 9:859-864

5 Harris EN, Gharavi AE, Boey ML et al - *Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus* Lancet, 1983; 2:1211-1214

6 Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al - *The management of thrombosis in the antiphospholipid - antibody syndrome.* N Engl J Med, 1995; 332:993-997

7 Arnoux D, Boutiere B, Sampol J - *Diagnostic biologique des anticoagulants circulants de type lupique (lupus anticoagulants)* Rev Fr Lab, 1997; 293:29-35

8 Reber G, Boehlen F, de Moerloose P - *Diagnostic biologique des anticorps dits anticardiolipine: peut - on envisager une standardisation?* Rev Fr Lab, 1997; 293:57-60

9 Arvieux J, Darnige L, Sarrot Reynauld F - *Les nouvelles cibles des anticorps «antiphospholipides»* Rev Méd Interne, 1997; 18:292-302

Aspecte particulare etnopsihiatrice şi transculturale întâlnite în judeţul Mureş

Mihai Ardelean[1], Marieta Grecu Gaboş[2]

Prezentul studiul s-a preocupat de recunoaşterea unor aspecte etnoculturale în cazul unor tulburări mintale minore de tip nevrotic, pe perioada 1991-1994, la pacienţii din judeţul Mureş care s-au adresat Laboratorului de Sănătate Mintală din Târgu - Mureş. Prin prezentarea unor tensiuni identice percepute de pacienţii noştri după grupul etnocultural sau confesional căruia îi aparţineau, am încercat să punem în evidenţă modalităţile de tulburare a psihicului atunci când ei trăiesc pe plan mental o ameninţare la adresa culturii, limbii şi religiei lor. Rezultatele nu au relevat diferenţe semnificative ale unor fenomene psihopatologice într-un context asemănător, la membrii unor grupuri din judeţul Mureş, faţă de alte regiuni ale lumii occidentale.

Cuvinte cheie: aspecte etnopsihiatrice

The present study has in view the recognition of some ethnocultural aspects among neurotic patients in the Mental Health Center of Târgu Mureş between 1991-1994. We have described „identy-tensions" of our patients who belong to different ethnocultural and religious groups. The authors try to emphasize the ways of psychological disturbances when the patients feel that their language, culture and religion are threated. The results don't confirm significant differencies between the groups of population in the Mureş county compared to others European countries.

***Key words:** ethnopsychiatric aspects*

Prezentul studiu s-a preocupat iniţial de recunoaşterea aspectelor etnoculturale în cazul tulburărilor mintale minore şi a nevrozelor într-un areal accesibil nouă cum este judeţul Mureş, în contextul transilvănean de convieţuire interetnică şi confesională.[2,3]

Studiul s-a efectuat asupra pacienţilor care s-au adresat Laboratorului de Sănătate Mintală din Târgu - Mureş, care asigură asistenţa psihiatrică în ambulator pentru judeţul Mureş, pe o perioadă de 4 ani, între 1991 - 1994.

Numărul de consultaţii a fost în medie 24000 pe an. Numărul de consultaţii pe pacient în această perioadă a fost în medie de 6 pe an, de la 54 întâlniri terapeutice pentru un singur pacient într-un an, până la o singură vizită medicală pentru altul într-un an.

Aceste date statistice nu sunt relevante pentru că doar o analiză calitativă a cazurilor, în care interesul s-a putut focaliza pe relaţia dintre tulburarea psihică şi condiţia etnică sau culturală, a constituit scopul lucrării prezente.

Într-o astfel de perspectivă, esenţialul muncii noastre a constat în a repera stările nevrotice minore sau tulburările mintale minore de adaptare apărute în cadrul relaţiilor interetnice, interculturale sau interconfesionale.[4] Aceste tulburări reprezintă diferite poziţii tensionate, datorate pluralismului intercultural şi etnic, după modul în care este asumată „provocarea" identităţii proprii şi a altora. Identitatea, după P Popescu - Neveanu,[13] este dimensiunea centrală a concepţiei despre sine a individului, reprezentând poziţia sa la grupuri şi categorii sociale din statutele şi rolurile sale, din *„amorsările"* sale sociale (M Kuhn citat de P Popescu - Neveanu).[13] După Asch SE[cit. de 13] *„persoana are o identitate pentru sine însăşi şi pentru alţii ... a avea o identitate implică, în afară de faptul că ştiu cine sunt şi faptul că şi ceilalţi mă cunosc drept aceeaşi persoană"*.

Sistemele etnoculturale nu sunt toate de acelaşi tip în judeţul Mureş: mai apropiate individului, grupele primare (familia, prietenii, colegii, comunitatea religioasă) şi grupele secundare (şcoala, societatea lărgită). Aceste sisteme solicită individul pornind de la diferite baze: afectivă, socială şi politică. Individul trebuie să dezvolte strategii de construcţie a identităţii proprii care să-i permită să se raporteze în mod coerent faţă de sistemele etnoculturale diverse. Identitatea individului nu poate fi definită decât din interior, dar este de asemenea în interacţiune cu poziţionarea şi puterea diferitelor grupuri faţă de sine.

[1]Laborator LSM, Spitalul Clinic Judeţean Târgu-Mureş
[2]Clinica Psihiatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş
Primit la redacţie 16.01 1997
Adresa pentru corespondenţă: Mihai Ardelean, Laborator LSM Spitalul Clinic Judeţean Târgu-Mureş

Astfel, în construcția identității lor, indivizii sunt supuși unui ansamblu de tensiuni datorate atât contradicțiilor dintre diferitele sisteme culturale, etnice și confesionale, cât și din partea constrângerilor celuilalt. În același timp, pluralismul etnic și cultural nu provoacă numai tensiuni; el poate oferi indivizilor deschiderea care să le permită depășirea tensiunilor legate de limitele culturii lor etnice.[8]

În cadrul tensiunilor exercitate asupra formării și păstrării identității indivizilor am diferențiat *tensiunile interne* față de cele *externe*. Tensiunile interne se referă la valorile culturii de origine transmise de familie și de comunitate, cât și la valorile morale impuse sau autoimpuse prin apartenența la o confesiune sau la un grup cu preocupări de inițiere spirituală. Tensiunile externe sunt provocate de către respingerea din partea altor grupuri a valorilor cu care se identifică un membru al unei comunități (grup) sau, în absența acestei respingeri, simpla prezență considerată ca amenințătoare a unora care sunt de cealaltă parte. Ambele tipuri de tensiuni, interne și externe, sunt analizate plecând de la receptarea lor de către cei ale căror strategii identitare și de interrelaționare trec prin spectrul conflictualității nevrotice. În acest sens grupurile reținute pentru studiul tematicii noastre au cuprins români, maghiari, țigani, germani, neoprotestanți, pacienți rezultați din căsătorii mixte și câteva cazuri particulare de adepți ai unor tehnici de meditație.

Introducerea după 1989 a unei constituții democratice și a unor norme noi de conviețuire într-un stat intitulat *„de drept"* a confruntat pentru prima dată în mod masiv tinerele generații de români cu valorile și stilurile de viață aparținând altora. Dacă majoritatea românilor intervievați considerau că se pot acomoda diferendelor sau le priveau ca fiind minore, urmarea unei diversități de caractere între indivizi, am discutat și cu alții, stăpâniți de anxietate, care subliniau că oricât de minore ar fi nepotrivirile, acestea provoacă tensiuni, certuri, dispute și neînțelegeri. Pe astfel de anxioși, disconfortul îi făcea să caute persistent prezența grupului etnic propriu. La extrema cazuisticii am întâlnit personalități psihopatice de tipul obsesionalilor, fobicilor, hiperrigizilor sau senzitivilor, care vedeau în diferența culturală și etnică o amenințare pentru modul lor de viață sau pentru drepturile limbii lor, ceea ce îi făcea să caute și să găsească ei înșiși soluții, prin reglementări imaginare ale legilor.

La românii din teritoriul județului Mureș am constatat că tensiunile identitare legate de confruntarea culturii lor cu pluralismul sunt minore din mai multe motive:

-educația primită în familie încurajează autonomia indivizilor;

-familia respectă puterea lor de judecată în ceea ce privește relația lor cu alte etnii;

-nu se simt hărțuiți din interior ca să-și abandoneze valorile proprii;

-în prezent presiunile resimțite în nucleul comunitar asupra culturii autohtone sunt de mică intensitate.

Care sunt valorile pe care românii le consideră că îi fac să se demarce de alții?

În mod esențial, câteva valori denumite de cei chestionați sunt: latinitatea, permanența, rezistența în fața *„sorții"* și a *„vremurilor"*, individualismul în unitate, toleranța.

Dacă prezența altor culturi nu pare să afecteze din interior cultura românilor în cea mai mare parte a teritoriului județului Mureș, totuși se pune acut problema supraviețuirii acesteia în zona Văii Nirajului și a orașului Sovata. Poate din cauza unei asemenea vecinătăți și a istoriei locale transmisă mai mult oral, tensiunile externe, atunci când sunt percepute pe un anumit teren de sensibilitate și nesiguranță existențială, au un potențial mental de periculozitate pentru modul de viață și pentru limba celor care trăiesc cu teama obsesivă a deznaționalizării. Preferința pentru forță și atitudini de forță în rezolvarea conflictelor în locul discuțiilor este un mod caracteristic de afirmare a solidarității la grupurile de minoritari organizate după reguli de clan sau de formațiune care își declară legile proprii, separate de cele ale majorității și constituie de asemenea un prilej de tensiune externă pentru românii din anumite zone ale teritoriului mureșean cu evenimente de viață semnificative. Certurile în legătură cu folosirea limbii române, preferința unor grupuri pentru o altă limbă aduc o nouă tensiune, în sensul posibilei excluderi a celor care nu stăpânesc îndeajuns această altă limbă.

Un remediu pentru tensiunile resimțite de unii pacienți români ar fi înțelegerea mentalității minoritarilor și păstrarea unei conduite tolerante față de agresivitatea unora dintre cei care se consideră că suferă de pe urma discriminării. Tensiunile descrise nu-i ating pe toți românii intervievați. Unii, așa cum am mai amintit, consideră diferențele un prilej de câștig pentru societate; alții rămân indiferenți.

Pentru maghiari afirmarea identității lor personale trece în mod inevitabil prin respectul care li se dă ca indivizi precum și ca grupare etnică. Pentru apărarea valorilor lor apelează atât la tradiții cât și la conceptul de democrație occidentală. În cadrul vieții de familie și a celei comunitare maghiare, tensiunile conflictuale interne în legătură cu identitatea pot să apară în

urma fantasmelor de dominanță din partea a orice primește semnificația de a fi românesc.

Țiganii,[5,7,9,10] care încă din copilărie se obișnuiesc cu aspectul multicultural al societății par, la prima vedere, să nu sufere tensiuni interne cauzate de pluralismul cultural. Despre țigani se poate spune că reprezintă ceea ce Ouellet[12] a numit *„o opțiune transculturală"* în sensul recunoașterii și a mimării a tot ceea ce le este mai favorabil din conținutul și forma culturilor celorlalte etnii cu care conviețuiesc.[8,12] Aceasta nu-i face să-și părăsească modul solidar de a se compătimi în condițiile mai mult sau mai puțin obișnuite ale existenței. Nu-i face, de asemenea, să accepte individualismul ca și concepție de viață modernă. Pentru tinerii țigani solidaritatea de grup constituie un spațiu de valorizare în care identitatea fiecăruia se estompează. Se poate observa chiar și o identitate parțială a tinerilor, rezultată din relațiile lor cu părinții față de care nici adolescenți fiind nu-și manifestă divergențele de valori și perspective într-un fel atât de deschis încât să provoace o separare traumatizantă. Se vorbește de *„mândria de a fi țigan"*, dar aceasta nu înseamnă că în prezent nu sunt unii dintre ei care să nu vrea să-și schimbe modul de a-și educa copiii sau nu încearcă să adopte o cultură hibridă. Tensiunile interne trăite de tinerii din etnia romilor sunt datorate reprosului disimulat față de anumite concepții învechite ale *„bătrânilor"* privind pedepsele corporale, supravegherea, *„bârfirea"* ca fel de a comenta orice și fixarea fără drept de apel a reputației fiecăruia. Concomitent cu observarea unui mod de viață tradițional, asistăm la situația destrămării grupului comunitar din motivele socio-istorice cunoscute: atragerea în orașe, transformarea în salariați fără un statut profesional cert și mutarea lor de către oficialități printre alți transplantați, în blocurile din cartierele muncitorești (Rovinari). Tinerii țigani din astfel de cartiere, mult mai numeroși într-o familie comparativ cu celelalte etnii, și-au modificat relațiile cu părinții. De la lipsa de comunicare până la revoltă și fugă, conflictul între generații a luat o formă deschisă în afara comunităților tradiționale. Uneori grupul de *„prieteni"* de vârste apropiate devine primul grup de referință identitară, delicvența fiind una din trăsăturile comune obligatorii pentru apartenența la grup.

Sunt și indivizi din etnia romilor care-și disprețuiesc congenarii, luându-și o nouă identitate, română sau maghiară, această pierdere de identitate făcându-i vulnerabili în societatea de acceptiune.

Tensiunea agresant conflictuală externă cel mai dureros resimțită de țigani, mai cu seamă în perioada adolescenței, când imaginea de sine contează pentru formarea personalității, este discriminarea făcută pe seama caracteristicilor exterioare: culoarea pielii, aspectul părului, trăsăturile feței, vestimentația etc. Alte amenințări trăite pe plan mental de țigani sunt: trecutul lor istoric de robi, comportamentul autorităților în perioada celui de-al doilea război mondial, mesajul de inferioritate și rejecție primit de-a lungul timpurilor. În mod mai concret, discriminările cotidiene se exprimă prin injurii, nonrespect, evitarea și acuzațiile sistematice mai mult sau mai puțin justificabile venite din partea unor persoane aparținând altor grupuri etnice sau chiar și a unora reprezentând autoritatea (personal școlar, polițienesc, administrativ, etc.). În acest context dificil, măsurile antidiscriminatorii luate de autorități sunt apreciate de romi, care se vor simți în siguranță. Afirmând principiul valorilor egalitare, societatea oferă speranța unui viitor promițător. Din studiul efectuat asupra țiganilor cu privire la tensiunile externe am constatat, din partea acestora, trei tipuri de strategii: *consensuale, conflictuale și de evitare.*

Consensualii constituie acel grup care consideră că discriminarea generată de prejudecăți poate fi combătută prin activități socio-economice. Conștienți fiind că orice activitate cu indivizi din alte etnii nu va depăși niciodată nivelul relațiilor de la locul de muncă, consensualii au nevoie de multă înțelegere și sprijin din partea comunității romilor, precum și de rationalitate. Activitățile economice sunt, în acest sens, domeniul favorabil în care ei caută să-și diversifice și multiplice ocupațiile printre cei aparținând altor etnii și care nu dovedesc atitudini discriminatorii față de țigani.

Opuși acestora, *conflictualii*, intuind discriminarea într-un alt mod, bazat pe raporturi de forță, consideră că numai forța o poate contracara. Nici o injurie discriminatorie nu poate fi trecută cu vederea, nu poate fi lăsată fără replică. Dar forța nu poate anula discriminarea. Strategia bazată pe forță poate atrage după sine doar contrareplica sau ipocrizia. Cei ce folosesc forța, indiferent de etnie, nu cunosc alt răspuns. Ca urmare, relațiile conflictualilor cu cei de alte naționalități nu se pot baza pe sinceritate, ci numai pe frică și pe un nemărginit dispreț, mai mult sau mai puțin ascuns. Această situație i-a dus pe unii din pacienții noștri la deprimare și dezabuzare, iar pe alții i-a repliat numai spre cultura proprie, neacceptând sau ignorând voit alte culturi.

În fine, un al treilea eșantion de pacienți adoptă strategia de a fi *fără culoare etnică*, deci de a trece invizibili, evitând confruntările și conflictele, profitând însă în mod pasiv de

acțiunile congenerilor lor. Unii din acest grup, incapabili de a se identifica cu imaginea pe care o proiectează țiganii despre ei în lume, trăiesc o confuzie identitară.

Lotul pacienților țigani cuprinși în studiul nostru i-a avut în vedere pe cei ce au părăsit viața nomadă și care, în prezent, s-au stabilit fie în mediul urban, fie în cel rural. Cu toate acestea se impun și câteva date din literatură despre țiganii nomazi, despre viața șatrelor, pentru a reda o viziune de ansamblu a vieții țiganilor din arealul transilvănean.

„Religia autentică a țiganilor șătrari este superstiția" spunea M Eliade (citat de Șendrea C).[14] Însuși modul lor de viață clădit pe superstiții vine în sprijinul acestei idei.

Pentru a înțelege mentalitatea membrilor comunității germane rămași pe teritoriul județului Mureș nu este de ajuns să evocăm tragismul dispariției accestei comunități.

„*Constituirea unei comunități etnice germane, săsești, s-a realizat în Transilvania, în contact nemijlocit și zilnic cu românii și maghiarii. Fapt și mai important: această comunitate nu și-a manifestat niciodată veleități și pretenții proprii care să o pună într-o situație de rivalitate cu formațiunile politice și statale medievale ale românilor și care ar fi putut să reediteze în acest spațiu european aspectele violente ale confruntării romano-germanice din apusul Europei*" menționează Adolf Armbruster în Daco-Romano-Saxonia.[15]

Locuitorii din așezările sașilor au fost caracterizați de vecinii lor ca având spirit gospodăresc, sârguință și chiar o doză de egoism, temperată de disponibilitatea pentru împăcare și întrajutorare. Punctul culminant al sfârșitului vieții comunitare săsești a fost anul 1989. În momentul opțiunii lor pentru Germania, membrii obștilor au înțeles că odată cu plecarea lor, în cea mai mare parte, se va stinge modul general de organizare al vieții comunitare săsești, care alcătuia specificul lor.

În studiul nostru au fost cuprinși sașii rămași încă în țară, din care cei peste 60 de ani prezentau teama sau refuzul de a pleca, cei între 40-60 de ani erau indeciși sau nepregătiți psihologic pentru etapele adaptării cunoscute deja din experiența altora, iar cei sub 40 de ani aveau în general dorința de a relua viața de la început. Îndeosebi la vârstnici, dar și la cei peste 40 de ani și mai rar la tineri, am întâlnit fenomene de înstrăinare și de derealizare prin faptul că nu se mai considerau acasă nici în localitățile de baștină, unde prin plecarea cunoscuților și rudelor și venirea „*străinilor*" li se părea totul schimbat, dar nu-și puteau imagina nici Germania ca pe o nouă casă chiar dacă fuseseră acolo în vizită. Am observat în câteva cazuri că stările de dezrădăcinare descrise au dus treptat la o erodare a identității de sine sau la o hipotrofie a conștiinței de sine, care psihopatologic și psihodinamic au explicat pierderea unității persoanei prin fenomene de disociație pitiacă sau au motivat modificări ale conștiinței de tipul confuziilor și al sindroamelor delirant halucinatorii.

În legătură cu **apartenența confesională** am observat particularități în modul de exprimare a suferinței psihice cât și în conflictualitatea intrapsihică care a generat tulburarea psihică. Astfel, sunt cunoscute și frecvent întâlnite fenomenele de culpabilizare și stările depresive postabortum la femeile aparținând **bisericilor catolice și ortodoxă** în legătură cu concepția acestora despre păcat, redempțiune și pedeapsă. La femeile ortodoxe din mediul rural se întâlnesc credințe precreștine arhaice de tipul superstițiilor coexistând cu pecafobia (frica de păcat), derivată din dogma creștină în legătură cu „*moroii*", strigoii proveniți din feți avortați.

La unii pacienți tratați aparținând **cultului reformat** am remarcat o tensiune conflictuală după 1989, resimțită chiar în rândurile clerului, între tineri și vârstnici, pe fundalul educației și concepțiilor de tradiție protestantă. Acuzația față de generația „*bătrânilor*" era exprimată uneori deschis, alteori prin simptome nevrotice (solicitarea de consultații, motivări, analize medicale de prisos, senzația de disconfort, cefalee, iritabilitate, impresia de surmenaj, cenestopatiile etc.). Simptomele nevrotice erau imputate însă superiorilor îmbătrâniți, prin faptul că „*după ce au pactizat cu regimul comunist, fiind la fel de conservatori și cuprinși de scleroză*" nu-i înțeleg pe cei tineri crezând că „*numai lor li se cuvine totul*" deoarece „*ierarhia este de neschimbat*". Astfel, tinerii se cred „*nevrotizați*" pentru că au o viziune modernă, prin hărțuieli și proceduri tipicale, de către vârstnici.

În schimb, la pacienții de **credință unitariană**, în situații conflictuale între indivizii din generații diferite sau între parteneri am considerat ca vrednică de luat în seamă rezolvarea tensiunilor prin discuție, dialog, acceptarea părerii celuilalt.

Am consemnat în ultimii ani, în plângerile care alcătuiesc tabloul depresiv al pacienților **credincioși greco - catolici**, ca predominante și frecvente, sentimentele de frustrare, de revendicare neputincioasă și de teamă obsesivă de a nu li se recunoaște identitatea religioasă și etnică. Tensiunile interne în familiile lor au început în momentul opțiunii pentru „*reîntoarcerea*" la religia greco-catolică, unii membrii de familie rămânând ortodocși din considerente proprii (nu erau născuți la data desființării abuzive a bisericii, nu înțelegeau de ce trebuie să treacă la o altă religie „*care-i tot*

românească"). Acestor tensiuni intrafamiliale care separau rudele și prietenii în tabere opuse li s-au adăugat acuzațiile tensionate din afara cercului apropiat, din partea mijloacelor de informare sau a arhiereilor. Pentru greco-catolici, biserica ortodoxă este considerată generatoare de permanente tensiuni și răspunzătoare atât pentru trecutul cât și pentru prezentul bisericii unite cu Roma. La doi pacienți care vroiau să îmbrace haina preoțească am întâlnit afecțiuni psihice; unul prezenta o depresie cu autoacuzarea de-a nu putea fi la înălțimea misiunii încredințate, el având inițial o altă meserie, fiind chemat ca preot din necesitate, iar la altul stări de trac profesional într-un context obsesivo-fobic. Aceste stări depresive intricate cu fobia de a îndeplini un ritual religios în fața mulțimii credincioșilor le-am întâlnit și la preoții cultului ortodox.

Paradoxal față de denumirea în care-i încadrează istoria creștinismului și anume aceea de neoprotestanți, prin mentalitate și comportament sunt, în mod deosebit, cei mai tradiționaliști indiferent de vârstă și de zona teritoriului cuprins în studiu. Comparativ cu tinerii aparținând altor confesiuni religioase, tinerii neoprotestanți sunt supuși într-o măsură mult mai mare controlului părinților, având în general prieteni cu care împărtășesc aceeași credință. Atașamentul față de precepte și norme de comportament extrase din biblie, fidelitatea și solidaritatea familială și comunitară, disciplina și abnegația în timpul muncii sunt principiile pe care tinerii și le însușesc de la părinții lor cu datoria de a le transmite copiilor lor. Aceste valori sunt o asigurare de securitate pentru prezent și pentru viitor mai mare decât ceea ce pare pentru ei libertatea celorlalți care *„nu cunosc pocăința"*. Neîncrederea și evitarea față de restul cultelor nu este exprimată deschis, confruntarea manifestându-se latent printr-o ofertă a superiorității câștigătorului unui loc *„în lumea celor aleși"*. În comunitățile de neoprotestanți, din tendințele existente nu rezultă pentru tineri tensiuni identitare intense. Părinții tradiționaliști nu par temători pentru pierderea apartenenței religioase și de grup de către urmași, iar problema disoluției familiei nu se pune în situația în care de la primele deprinderi copilul este educat la modul că bariera se ridică numai pentru a intra în *„familia de credință"*, care este suprapusă familiei nucleare. Nici unul din cei chestionați pe această temă nu a răspuns alfel decât că părinții lor le vor numai binele, știind ce trebuie să facă în privința lor *„dintr-o poruncă divină"*. De asemenea, pacienții neoprotestanți chestionați nu prezentau o teamă pentru vitalitatea și valabilitatea dogmei religiei lor și nici pentru că aceasta ar putea fi alterată prin atingerea și modernizarea dată de contactul cu alte comunități religioase. De fapt, în identitatea de sine, precumpănitoare pentru neoprotestanți este apartenența la o credință considerată ca fiind singura adevărată, în timp ce identitatea etnică este apreciată ca și secundară, orice categorisire a cuiva după etnie părându-li-se inadecvată. Strategia comunitară a neoprotestanților, nonviolentă ab inito față de alte comunități, este de a evita în mod constant conflictele deschise. Așa-numiții *„sectanți"*, în momente de cumpănă (persecuții, rejetare) se repliază spre viața colectivității religioase proprii, perioadele de toleranță încurajându-le însă cordialitatea interconfesională, chiar dacă și atunci le este reproșat *„prozelitismul"*. Relațiile interconfesionale sunt adesea superficiale și sunt determinate de frecventele modificări din societatea înconjurătoare.

Un loc aparte în studiul nostru l-au avut unii descendenți ai unor cupluri mixte,[6] problema identității lor etnice devenind critică într-un mod care a necesitat asistență psihoterapeutică și medicamentoasă după conflictele din martie 1990 la Târgu - Mureș. Pacienții din această categorie, în număr de nouă, având între 17 și 27 ani, în majoritate femei, au prezentat episoade depresive de intensitate nevrotică care s-au declanșat de la câteva zile până la 3 luni după evenimentele tragice și au durat în timp de la 3 săptămâni până la 6 luni. Conținutul discursului nevrotic avea în esență următoarele întrebări derivate din confuzie de rol și statut etnic: cine sunt eu, ce sunt eu, de ce nu mi-am pus până acum această problemă, de ce a apărut această problemă, cărei tabere îi aparțin, ce trebuie să fac?

Din antecedentele pacienților am reținut că aceștia, până la apariția semnelor nevrotice ale crizei lor de identitate, erau indiferenți față de diversitatea etnică din jur, neavând opțiunea pentru o identitate anume.

Mediul cultural în care trăiseră în trecut îl considerau *„amestecat"*, ciclurile de învățământ preșcolar și școlar fiind făcute alternativ când în limba unuia dintre părinți, când în a altuia. Doar în două cazuri urmaseră toate etapele de învățământ în aceeași limbă, o pacientă numai în limba română și un pacient numai în limba maghiară. Referitor la evenimentele din martie 1990 nici unul dintre pacienții noștri nu au acuzat vreuna dintre etnii, atribuind *„tragedia"* unor *„forțe obscure"*. Scopul terapiei noastre a fost ca pacienții să se accepte așa cum sunt, să-și rezolve criza asumându-și o identitate etnică mixtă în care să coexiste valorile culturale ale părinților. De asemenea, prin psihoterapie au fost ajutați să-și descopere cauzele sentimentului lor de insecuritate și să perceapă mediul pluricultural ca pe un spațiu de libertate unde fiecare poate

respecta și garanta singularitatea fiecăruia, cei care aparțin mai multor culturi sau medii culturale fiind punți de legătură între acestea.

Prin prezentarea tensiunilor identitare percepute de pacienții noștri după grupul etnocultural sau confesional căruia îi aparțineau am încercat să punem în evidență modalitățile de tulburare a psihicului indivizilor atunci când ei trăiesc pe plan mental o amenințare la adresa culturii, limbii și religiei lor. Aceste tensiuni se reîntâlnesc parțial la toate grupurile când provin din interiorul familiilor și a comunităților proprii prin faptul că sunt uneori forme mascate ale conflictului dintre generații, dar diverg tensiunile care provin din exterior sub forma imaginilor proiectate de societate, deci de către alte grupuri asupra unuia dintre ele.

În acest context se mai adaugă tensiunea dintre individ, valorile individualismului legate de modernitate pe de o parte și cultura proprie cu tradițiile ei pe de altă parte.

Combinarea acestor tensiuni interne și externe poate conduce la delicvență, retragere în rândul unor bande ostile, depresie situațională de grup, anxietăți colective și posibil chiar la boli psihice.

Grupurile *„de risc"* pentru problemele psihice care pot să apară la unii din componenții lor sunt cele ale românilor și maghiarilor. Fragilitatea lor nu provine din cultura proprie etniei lor ci din influența societății contemporane în ansamblu. În acest caz, după A Tucicov-Bogdan,[15] și G Breakwell[cit de 15] identitatea personală, identitatea culturală, identitatea istorică, identitatea națională, identitatea etnică, identitatea religioasă și identitatea profesională se subsumează și fac parte din identitatea socială a individului.

Factorii macrosociali acționează și influențează grupurile după cum fac parte din majoritate sau minoritate: Maass, Clark și Haberkarn (1982) (citați de P Mureșan)[11] au introdus distincția conceptuală *între minoritatea simplă sau intragrupală* (diferită de majoritate numai prin sistemul ei de credință în valorile spirituale și etnice) cum ar fi maghiarii și *minoritatea dublă sau extragrupală* (diferită de majoritate atât prin credințe cât și prin categorizare socială), cum ar fi țiganii șătrari. Majoritatea ipotezelor susțin că minoritățile extragrupale au o putere mai mică de influențare decât cele intragrupale.

În substratul tulburărilor psihice descrise în contextul etnocultural al județului Mureș se pot recunoaște aceleași fenomene psihopatologice de anxietate, depresie, obsesie, fobie, depersonalizare, delir etc., care sunt comune în toată lumea la toți bolnavii psihici.

BIBLIOGRAFIE

1 Armbruster A - *Dacoromano-Saxonia*, București, Ed Științifică și Enciclopedică, 1980:8

2 Camilleri C - *La psychologie, du culturel a interculturele*. Bull Psychol, 1995; 48, 419:236-242

3 Denoux P - *L'identite interculturelle*. Bull Psychol, 1995; 419:264-269

4 Ellenberger HF, Murphy HBM - *Les nevroses et etats mineurs*. Encyclopedie Medico-chirurgicale. Psychiatrie Paris, Ed Techniques, 1978:43-47

5 Fainzang S - *Les ethnologues, les medicins et les Tsiganes*. Migrations-Sante, 1989; 61:7-15

6 Ferrandi R - *Couples mixtes, motivations de femmes europeens au choix d'un partenaire africain*. Nouv Rev Ethnopsych, 1994; 24:127-150

7 Haviland WA - *Anthropology*, 5th Edition Fort Worth Holt, Rinehart and Winston, Inc 1989:334-354

8 Laperriere A, Compere LD, Khissy M et al - *Relations ethniques et tensions identitaires en contexte pluriculturel*. Sante mentale au Quebec, 1992; 17:133-156

9 Martinez N - *Les Tsiganes*. Paris PUF, 1986:25-37, 73-110, 118-121

10 Martinez N - *Aspects de la pensee tsigane*, In L'Univers Philosophique. Jacob A, Paris PUF, 1991:1561-1564

11 Muresan P - *Influența psihosocială*. București, Rev Psih, 1992; 38:15-23

12 Oullet F - *L'education en situation pluraliste*, In Ouellet F, Page M. Pluriethnicite, education et societe: construire un espace en commun. Quebec: IQRC, 1991:594

13 Popescu - Neveanu P - *Dicționar de psihologie*. București, Ed Albatros, 1978:319

14 Șendrea C - *Țiganii între amenințare și refugiu*. Cluj Napoca, Tribuna 1994:29-32

15 Tucicov - Bogdan A - *Conceptul și fenomenul de influență socială în cercetarea sociopsihologică*, Rev Psih 1992; 38:7-13

A *Giardia lamblia* tenyésztése

Barabás-Hajdú Enikő, Molnár Annamária[1], Nicolae Opriș[1]

Observat întâmplător de către A. van Leeuwenhoeck în 1681, cultivarea protozoarului *Giardia lamblia* s-a realizat doar cu aproximativ 300 de ani mai târziu, când Karapetyan a elaborat un mediu de cultură care permitea obținerea culturilor MONOXENICE ale *G. lamblia*. Peste încă zece ani Meyer a realizat cultivarea AXENICĂ a flagelatului. În perioada următoare s-au elaborat mai multe medii de cultură, cel mai bun dovedindu-se mediul TYI-S-33 folosit și astăzi în varianta modificată de Keister. Acest mediu este mult superior celorlalte și permite o multiplicare rapidă a formelor vegetative ale *G. lamblia*. Inițierea culturilor se poate realiza pornind de la forme vegetative obținute prin sondaj duodenal, sau de la chisturi eliminate în materiile fecale, după o exchistare prealabilă în soluție HCl având pH-ul 2,0. Cultivarea *G. lamblia* oferă posibilitatea studierii proprietăților biologice ale protozoarului, permite lărgirea cunoștințelor despre multiplicarea, închistarea, exchistarea și metabolismul acestuia precum și despre structura antigenică, genetică și izoenzimatică a diferitelor tulpini ale flagelatului. Totodată, culturile pure permit testarea acțiunii giardicide ale unor medicamente și facilitează elucidarea mecanismelor de patogenitate și explicarea simptomatologiei variate a giardiozei. Trebuie menționat faptul că procedeele de cultivare se referă numai la specia *Giardia lamblia*, *Giardia agilis* și *Giardia muris* nefiind cultivabile nici în zilele noastre, motiv pentru care cunoștințele despre aceste două specii sunt lacunare.

Cuvinte cheie: Giardia lamblia, cultivare, medii de cultură

Elaboration of appropriate culture media enabled us to obtain axenic cultures of the intestinal protozoon G. lamblia *discovered accidentally by A. van Leeuwenhoeck in his own stool. The best culture medium is the TYI-S-33, which provides us a lot of* G. lamblia *trophozoites. Cultivation is very useful for the better understanding of the biology, multiplication, encystation, and excystation of the* G. lamblia. *The great number of parasites that can be obtained by cultivation provide us information about the metabolism, antigenic and genetic structure of the parasite and the izoenzymes of the different* Giardia - *strains. New drugs for the treatment of giardiasis can also be tested and the pathogenesis and clinical features are easier to be studied. It is worth mentioning that the other two Giardia species,* G. muris *and* G. agilis *cannot be cultivated in vitro and our knowledge about them is very poor.*

***Keywords**: Giardia lamblia, cultivation, culture media*

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ
EMIL PALADE - TÂRGU MUREȘ
ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE

"A z élőlények egy része (...) nem tudja megvárni a többi halálát, hanem már az élő szervezetből igyekszik elvenni táplálékát. Így alakult ki az élősködő, parazita életmód, amely talán természetesebb, mint a hulladékon való táplálkozás"- vélekedik Makara. [1] Jóllehet a parazita életmód múltja több mint 600 millió évre nyúlik vissza, a *Giardia lamblia* (*G. lamblia*) nevű protozoon kórokozó tulajdonsága csupán néhány évtizede bizonyított. Hațieganu és munkatársai hazánkban már 1940-ben ismertették az első giardiozisos esetet,[2] de a nemzetközi szakirodalom csak 1970 után figyelt fel rá, amikor egy Leningradból hazatérő turistacsoporton észlelték, akut megbetegedés formájában.[3]

Az egysejtű élősködők közül elsőként leírt *G. lamblia*, melyet 1681-ben a holland lencsekészítő Antony van Leeuwenhoek saját székletében fedezett fel,[4] csak azután vált tenyészthetővé, miután tisztázódtak biológiai sajátosságai. Míg az *Entamoeba histolytica*-t Boeck és Drbohlav már 1925-ben sikeresen tenyésztették az általuk kidolgozott táptalajon,[5] addig a *G. lamblia* laboratóriumi körülmények közötti fenntartása sokáig kudarcot vallott.

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem, Mikrobiológia-parazitológia Tanszék
[1] IV. éves orvostanhallgatók
Szerkesztőségbe érkezett: 1997.23.04
Levélcím: Barabás Hajdu Enikő, Mikrobiológia-parazitológia Tanszék, OGYE, Marosvásárhely, Gh. Marinescu 38

Tekintettel a parazita patkóbélben és az ehhez felső szakaszán történő lokalizációjára, a kutatók sokáig azt gondolták, hogy az epe és epesók a táptalaj alapvető összetevői kell, hogy legyenek. Később ezek a feltételezések megcáfolódtak.

Az első táptalaj elkészítése Karapetian nevéhez fűződik, aki 1960-ban lehetővé tette MONOXENIKUS *G. lamblia* tenyészetek létrehozását. A táptalaj fő összetevői a húsmacerátum, csirke-fibroblasztok, humán eredetű vérsavó, a Hanks oldat és a *Candida guillermondi* voltak. Mivel a fibroblasztok idővel elpusztultak, a táptalaj monoxenikussá vált.[6] Ugyancsak Karapetian és munkatársai 8 évvel később egy olyan táptalajt dolgoztak ki, amely az eredeti táptalajból kihagyta a fibroblasztokat és a fentemlített gombát a *Saccharomyces cerevisiae*-vel helyettesítette.[7] Ez utóbbit naponta adták hozzá a beoltott táptalajhoz.

Meyer 1970-ben óriási előrehaladást ért el a parazita tenyésztésében, amely lehetővé tette TISZTA tenyészetek létrehozását. Az általa kikísérletezett M3 táptalaj az alábbi fő komponensekből tevődött össze: élesztőkivonat, humán vérsavó, cisztein és Hanks oldat. A leoltáshoz macskákból és nyulakból származó kóros anyagot használt, de a tenyésztést sokban nehezítették a mintában jelenlevő gombák, melyeket hosszú ideig nem sikerült eltávolítani.[8] Később megfigyelte, hogy a gombák a táptalaj alsó felében helyezkedtek el, míg a *G. lamblia* a felsőben, így a táptalaj felső részéből mintát vett és azt friss, steril táptalajba oltotta. Az M3 táptalaj elősegítette a *G. lamblia* szaporodását, a paraziták száma 11-27 óránként megduplázódott, a beoltott anyag mennyiségétől és a táptalaj cserélésének gyakoriságától függően. A paraziták életben tartásához elegendő volt a táptalaj kétnaponta való cserélése.[9]

Az emberen élősködő *Giardia*-törzs tenyésztését csak további próbálkozásokkal sikerült megoldani. Meyer és Fortess 1976-ban kidolgozták a HSP-táptalajt, melyben phyton-szójakivonat, humán vérsavó, cisztein és Hanks oldat voltak jelen. Ezzel a táptalajjal Meyernek sikerült tenyésztenie az emberből származó *Giardiat.*[10] Diamond és munkatársai két táptalajt is kidolgoztak 1978-ban. Az első TPS-1-nek nevezett táptalaj a HSP-nek a módosításából jött létre, az előbbiben jelenlevő humán savót marhasavóval cserélve fel. A második táptalaj a TYI-S-33 nevet kapta a benne található kazein tripszines digeratumáról, az élesztőkivonatról (yeast), vasról (iron) és az újszülött borjúsavóról.[11] Mindkét táptalaj folyékony volt és az *Entamoeba histolytica* tenyésztésére alkalmazták. Visvesvara-nak 1980-ban az az ötlete támadt, hogy a TPS-1 táptalajt a *G. lamblia* tenyésztésére is felhasználja.[12] Kísérleteit siker koronázta. A TYI-S-33 táptalaj alkalmazása két évvel később már lehetővé tette a Portland-1 és WB *Giardia*-törzsek izolálását és tenyésztését. Keister,[13] és Farthing[14] egymástól függetlenül észlelték 1983-ban, hogy az emlősállatok epéje elősegíti a *G. lamblia* in vitro történő szaporodását.

Az azóta eltelt években újabb alkotóelemek hozzáadásával próbálják tökéletesíteni a táptalajt. Ilyenek az Ultroser-G ,[15] az inzulin-like növekedési faktorok[16] és mások; mégis a legelfogadottabb a Keister által módosított TYI-S-33 táptalaj maradt.

Ezen táptalaj egy literének elkészítéséhez a következő anyagokra van szükség:

-30 g pepton, mely a kazein tripszines bontásából származó termékkel és élesztőkivonattal helyettesíthető 20 + 10 g arányban;
- 10 g glukóz;
- 2 g NaCl;
- 2 g L-cisztein-HCl-monohidrát;
- 0,2 g aszkorbinsav;
- 0,6 g szárított marhaepe;
- 0,023 g ferri-ammonium-nitrát;
- 0,6 g KH_2PO_4;
- 1 g K_2HPO_4;
- 10% újszülött borjúsavó,
- 90% desztillált víz.

A táptalajt a következőképpen készítjük el:

1. kimérjük a táptalaj összetevőit, majd feloldjuk őket desztillált vízben,
2. 1 N-os NaOH oldattal beállítjuk a táptalaj pH-ját 7,0-7,2-re
3. 0,45-ös pórusú szűrőn átszűrve sterilezzük az oldatot, majd
4. inaktiváljuk az újszülött borjúsavót 56°C-on 30 percig történő melegítéssel,és
5. antibiotikumokat adunk a kész táptalajhoz: - benzylpenicillint és - gentamicint.[13]

Az ily módon elkészített táptalaj lehetővé teszi akár $2x10^6$ trofozoita milliliterenkénti nyerését is, a paraziták kettőződési idejét pedig 6-7 órára csökkenti.

A *G. lamblia* vegetatív alakjai 37° C-on tenyésznek a legjobban és, mivel a paraziták anaerobok, a tenyésztéshez csavarral ellátott neutrálüvegből készült kémcsöveket használunk, melyeket színültig töltünk táptalajjal. A dupla falú üvegedények alkalmazása azért előnyös, mert a tapadási felület növelésével a trofozoiták szaporodása felgyorsul.

A tenyésztéshez inokulumként használt *G. lamblia*-t nyerhetjük:

- duodenum - szondázás eredményeként vegetatív alak formájában, és
- székletben levő cisztákból előzetes excisztálódás után. Mindkét módszer rendelkezik előnyökkel és hátrányokkal.

A vegetatív alakok inokulumként való alkalmazása már az 1970-es években elkezdődött. Ezen módszer előnye az, hogy a *G. lamblia* mellett alacsony arányban fordulnak elő egyéb mikroorganizmusok. Hátránya, hogy a duodenumszondázás kellemetlen a beteg számára, és gyerekeknél, akiknél a betegség gyakoribb, nehezen kivitelezhető. Amennyiben kísérleti állatokból kívánunk patkóbél-benneket gyűjteni, ez megkívánja az állatok feláldozását.

Az emberből vagy kísérleti állatból nyert duodenum-nedvet 10 percig percenkénti 600-as fordulatszámmal centrifugáljuk, majd a felülúszó folyadékot eltávolítjuk és az üledéket a visszamaradt kismennyiségű folyadékkal összekeverjük. Ezután az üledéket egy Pasteur-pipetta segítségével friss, 37°C-os, steril táptalajba oltjuk, melyhez antibiotikumokat adunk. Pár óra elteltével a táptalajt lecseréljük, majd a friss táptalajjal újratöltött kémcsöveket 48 órára termosztátba helyezzük, a fenti hőmérsékletre.

Az így nyert tiszta tenyészet vizsgálata inverzmikroszkóppal történik. Megfigyelhetők a kémcső falához tapadt vegetatív alakok és a folyadékban szabadon mozgó sejtek. Hogyha a kémcsőben nagyon sok a mozgó *G. lamblia* trofozoita, további leoltásokat végzünk, a kémcső tartalmának felét egy másik kémcsőbe töltve, majd mindkettőt kiegészítjük friss táptalajjal.[17]

A *G. lamblia* ciszták használata 1979 után terjedt el, amikor Bingham és Meyer megoldották az *in vitro* excisztálódást. Hosszan tartó kísérletezések után a kutatók leírták az excisztálódást kiváltó tényezőket, majd sikeresen alkalmazták azokat laboratóriumukban.[18]

Abban az esetben, hogyha *G. lamblia* ciszták állnak a rendelkezésünkre, a tiszta tenyészet nyerésének lépései a következők:

1. ciszta dúsítás és tisztítás,
2. in vitro excisztálás, és
3. az így nyert vegetatív alakok táptalajba való leoltása.

Az alábbiakban ismertetjük a S. Rădulescu által leírt és laboratóriumunkban is alkalmazott módszert.

Első lépés a székletminta desztillált vízzel való elkeverése, mely laboratóriumi hőmérsékleten történik. Ezt követi az így nyert folyadék 3 réteg gézen történő átszűrése, ami biztosítja a nagyobb szennyeződések eltávolítását. Újabb desztillált vizes átmosás után kimérünk 3 ml-t és lassan hozzáadjuk 3-5 ml 0,85M-os szukróz-oldathoz úgy, hogy a két folyadék egymással ne keveredjen. Ezután 15 percig centrifugáljuk, percenkénti 600-as fordulatszámmal, majd egy Pasteur-pipetta segítségével leszívjuk a második, tejszerű, cisztákban gazdag réteget.

A nyert folyadékot 1/10-es hígításban desztillált vízzel keverjük, majd újabb 10 percig centrifugáljuk azonos fordulatszámmal. A felülúszó eltávolítása után, az üledéket 60 percig 2,0-es pH-jú sósavoldatba helyezzük, beindítva az in vitro excisztálódást. A sósavat ezután többszörös mosás révén eltávolítjuk, majd 0,5-1 ml cisztát 6 ml TYI-S-33 táptalajhoz adunk, a kémcsöveket bedugjuk és 37°C-ra termosztátba helyezzük, amennyiben lehetséges, fekvő állapotban. A táptalaj vizsgálata pár óra elteltével, inverzmikroszkóppal történik.[17]

Az excisztálás időigényes, nagyon laboriózus eljárás. Csak abban az esetben alkalmazható, amennyiben elegendő mennyiségű ciszta áll a rendelkezésünkre, ugyanis az excisztálódás aránya kicsi, csak az esetek felében jár eredménnyel. Egy másik hátránya, hogy a cisztából nyert vegetatív alakok nehezen szaporodnak és a társuló mikroorganizmusok aránya is jóval nagyobb, melyek eltávolítása sok gondot okoz.[19]

Kasprzak és Majewska 1985-ben leírt tanulmányából, melyben összehasonlították mindkét inokulum alkalmazásával nyert tenyészeteket, az derül ki, hogy nincs számottevő különbség a két módszer között. Ők is rámutattak arra, hogy a *G. lamblia* tenyésztésére használt táptalajok közül a TYI-S-33 táptalaj a legjobb.[20]

A *Giardia lamblia* tenyésztésének megoldása lehetőséget nyújtott a protozoon biológiai sajátosságainak tanulmányozására és ezek in vitro körülmények közötti kivitelezésére. Az így nyert adatok kiegészítették a parazita szaporodására,[21] encisztálódására,[22,23] excisztálódására[24,25] és anyagcseréjére vonatkozó ismereteinket, ugyanakkor új vizsgálatokat tettek lehetővé az antigén-szerkezet,[26,27] a *G. lamblia* DNS-szerkezetének[28,29] és izoenzimjeinek[30,31] tanulmányozásában. Tekintettel arra, hogy a *Giardia*-ellenes gyógyszerek veszítettek hatásosságukból, a tenyésztés révén nagy számban nyerhető vegetatív formák elősegítették újabb szerek kipróbálását, ez ideig még kevés sikerrel.[32,33]

A különböző földrajzi területeken élő tünetmentes hordozóktól és betegektől származó *G. lamblia* törzsek tisztítása és tenyésztése lehetővé tette ezek összehasonlítását és ezáltal elősegítette a patogenézis [34,35] és a nagyon változatos tünetek közti kapcsolat jobb megértését.

Sajnos az ismertetett tenyésztési eljárások csak a *G. lamblia*ra vonatkoznak. A *Giardia*

muris illetve *Giardia agilis* tenyésztése a mai napig megoldatlan, ezért a velük kapcsolatos ismereteink nagyon hiányosak.[36]

IRODALOM

1 Makara, Gy cit Lakos A - *Kullancsok és betegségek*, Melánia Kiadó, Budapest, 1992; 3

2 Haţieganu, I cit Gherman I - *Giardioza (lambliaza)*, Viaţa Medicală, 1990; II, 33:3

3 Brodsky RE, Spencer HC Jr, Schultz MG - *Giardiasis in American travelers to the Soviet Union*, J Infect Dis, 1974; 130:319

4 Leeuwenhoeck, van cit Adam RD - *The biology of Giardia spp*, Microbiol Rev 1991; 55:706-732

5 Boeck WC, Drbohlav J - *The cultivation of Entamoeba histolytica*, Am J Hyg, 1925; 5:371-407

6 Karapetian AE - *Methods of Lamblia cultivation*, Tsitologiya,1960; 2:379-384

7 Karapetian AE cit. Meyer EA - *Giardiasis: human parasitic diseases*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam-New York- Oxford, 1990; Vol. 3, 100

8 Meyer EA - *Isolation and axenic cultivation of Giardia trophozoites from the rabbit, chinchilla and cat*, Exp Parasitol, 1970; 27:179-183.

9 Meyer cit. Taylor aer, Baker JR - *Methods of cultivating parasites in vitro*, Ed. Academic Press, London- New York- San Francisco, 1978; 31

10 Meyer EA - *Giardiasis: human parasitic diseases*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam- New York- Oxford, 1990; Vol.3, 101

11 Diamond LS, Harlow DR, Cunnick CC - *A new medium for the axenic cultivation of Entamoeba histolytica and other Entamoeba*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1978; 72:431-432.

12 Visvesvara GS - *Axenic growth of Giardia lamblia in TPS-1 medium*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1980; 74:213-215

13 Keister DB - *Axenic culture of Giardia lamblia in TYI-S-33 medium supplemented with bile*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1983; 77:487-488

14 Farthing MJG, Varon SR, Keusch GG - *Mammalian bile promotes growth of Giardia lamblia in axenic culture*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1983; 77:467-469

15 Bifulco JM, Schaefer FW 3d - *Serial subcultivation of Giardia lamblia in Keister's modified TYI-S-33 medium containing Ultroser-G*, J Protozool, 1992; 39,1:211-213

16 Lujan HD, Mowatt MR, Helman LJ et al - *Insulin-like growth factors stimulate growth and cysteine uptake by the intestinal parasite Giardia lamblia*; J Biol Chem, 1994; 18:13069-13072

17 Rădulescu Simona - *Parazitologie Medicală*, Ed. All, Bucureşti, 1992; 291-292.

18 Bingham AK, Meyer EA - *Giardia excystation can be induced in vitro in acidic solutions*, Nature (London), 1979; 277:301-302

19 Korman SH, Hais E, Spira D - *Routine in vitro cultivation of Giardia lamblia by using the string test*, J Clin Microbiol, 1990; 2:368-369

20 Kasprzak W, Majewska AC - *Improvement in isolation and axenic growth of Giardia intestinalis strains*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1985; 79:551-557

21 Cerva L, Nohnykova E - *A light microscopic study of the course of cellular division of Giardia intestinalis trophozoites grown in vitro*, Folia Parasitol , 1992; 39:97-104

22 Campbel JD, Faubert GM - *Comparative studies on Giardia lamblia encystation in vitro and in vivo*, J Parasitol, 1994; 80:36-44

23 Kane AV, Ward HD, Keusch GT et al - *In vitro encystation of Giardia lamblia: large-scale production of in vitro cysts and strain and clone differences in encystation efficiency*, J Parasitol, 1991; 77:974-981

24 Boucher SE, Gillin FD - *Excystation of in vitro-derived Giardia lamblia cysts*, Infect Immun, 1990; 58:3516-3522

25 Hautus MA, Kortbeek LM, Vetter JC et al - *In vitro excystation and subsequent axenic growth of Giardia lamblia*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1988; 82:858-861

26 Das S, Traynor-Kaplan A, Kachintorn V et al - *GP49, an invariant GPI-anchored antigene of Giardia lamblia*, Braz J Med Biol Res, 1994; 27:463-469

27 Kum K, Khanna R, Vinayak VK - *Characterization of surface associated antigenes of axenic Giardia lamblia trophozoites and their recognition by human sera*, Indian J Med Res, 1991; 93:40-46

28 Upcroft JA, Healey A, Upcroft P - *A new rDNA repeat unit in human Giardia*, J Eukaryot Microbiol, 1994; 41:639-642

29 Yang YM, Ortega Y, Sterling C et al - *Giardia lamblia trophozoites contain multiple alleles of a variant-specific surface protein gene with 105-base pair tandem repeats*, Mol Biochem Parasitol, 1994; 68:267-276

30 Cedillo-Rivera R, Enciso-Moreno JA, Martinez-Palomo et al - *Giardia lamblia: isoenzyme analysis of 19 axenic strains isolated from symptomatic and asymptomatic patients in Mexico*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1989; 83:643-646

31 Homan WL, van Enckevort FH, Limper L et al - *Comparison of Giardia isolates from different laboratories by isoenzyme analysis and recombinant DNA probes*, Parasitol Res, 1992; 78:316-323

32 Andrews BJ, Mylvaganam H, Yule A - *Sensitivity of Trichomonas vaginalis, Tritrichomonas foetus and Giardia intestinalis to bacitracin and its zinc salt in vitro*, R Soc Trop Med Hyg, 1994; 88:704-706

33 Morgan UM, Reynoldson JA, Thompson RC - *Activities of several benzimidazoles and tubulin inhibitors against Giardia species in vitro*, Antimicrob Agents Chemother, 1993; 37:328-331

34 Chavez B, Gonzalez-Mariscal L, Cedillo- Rivera R et al - *Giardia lamblia:in vitro cytopathic effect of human isolates*, Exp Parasitol, 1995; 80:133-138

35 Pegado MG, De Souza W - *Role of surface components in the process of interaction of Giardia duodenalis with epithelial cells in vitro*, Parasitol Res, 1994; 80:320-326

36 Tillotson KD, Buret A, Ollson ME - *Axenic isolation of viable Giardia muris trophozoites*, J Parasitol, 1991; 77:505-508

Chirurgia actuală a tuberculozei toracice - probleme de tactică și tehnică chirurgicală -

Alexandru Boțianu[1], Anca Sin[2], Ion Pribac[3], Vasile Damian[1], Dan Rediș[1], Petre Boțianu[1], Alexandrina Ioniță[5], Csizér Susana[5], Valentin Căreianu[4], Caterina Gliga[1], Corina Popovici[6]

Clinica Chirurgicală II din Târgu-Mureș a avut prin regretatul Conf. dr. Z. Naftali o tradiție solidă în chirurgia tuberculozei, îndeosebi prin procedeul de toracoplastie osteoplastică cu autogrefon mediastinal osos, care-i poartă numele, efectuat la peste 600 de bolnavi tuberculoși. Autorii susțin un punct de vedere chirurgical în abordarea tuberculozei cu localizare toracică (pulmonară, pleurală, parietală și mediastinală), care în zilele noastre a căpătat caractere noi, agravante, ce necesită operații complexe, de obicei seriate datorită stării biologice precare a pacienților. Este susținută ideea conform căreia tuberculoza chirurgicală actuală "este o altă tuberculoză", mai greu de diagnosticat datorită prezenței bacililor atipici, mai greu de operat datorită multiplelor insuficiențe de organ, mai greu de tratat datorită chimiorezistenței existente uneori de la început, față de tuberculoza din era chimioterapiei clasice (HIN, PAS, Streptomicină). Se subliniază faptul că în ultimii 12 ani a crescut constant frecvența cazurilor chirurgicale de tuberculoză, acestea au leziuni anatomopatologice din ce în ce mai complexe, neîntâlnite în ultimii 20 de ani, cu bacili Koch atipici, ceea ce a impus reluarea unor operații considerate până nu demult "istorice" din arsenalul chirurgiei antituberculoase. Sunt prezentate indicațiile și contraindicațiile chirurgicale actuale ale bolnavilor tuberculoși cu eșec la tratamentul medical, precum și indicațiile și contraindicațiile actuale ale sindroamelor posttuberculoase chirurgicale. Noțiunea de sindrom posttuberculos este dezvoltată pe larg, fiind mai puțin cunoscută. Este prezentat un caz ilustrativ pentru localizările multiple și evoluția sa atipică.

Cuvinte cheie: tuberculoză toracică, sindrom posttuberculos, tratament chirurgical actual

The surgical clinic no. 2 of Târgu-Mureș gained, under the late Z. Naftali, m.d., a steady tradition in the surgery of tuberculosis, especially by the procedure of ostheoplastic thoracoplasty with bony mediastinal autograft that bears his name having been performed on more than 600 tuberculosis subjects. The authors sustain a surgical point of view in the approach of thoracic tuberculosis (pulmonary, pleural, parietal and mediastinal) which nowadays has got new, aggravating characteristics that claim for more complex procedures, usually performed in steps because of the poor biological status of the patients. The authors uphold the ideea that nowadays surgical tuberculosis is "another tuberculosis", harder to diagnose because of the presence of atypic bacili, harder to operate because of the multiple organ insufficiencies, harder to treat due to chemoresistancy often present in early stages, all of these in contrast to the tuberculosis of the era of classic chemotherapy (hin, pas, streptomycin). It is underlined that in the last 12 years there has been a constant raise in the frecquency of surgical tuberculosis cases, with increasing complex anatomopathological lesions, uncommon in the last 20 years, with atypic Koch bacili, facts that forced upon reconsideration in the arsenal of antituberculous surgery. There are also shown the present surgical indications and contraindications in the tuberculosis patients who failed the medical treatment, and also the indications and contraindications of the posttuberculotic surgical syndromes. The notion of posttuberculotic syndrome is widely discussed as it is less known. A typical case for its multiple locations and atypical outcome is also discussed.

Key words: *thoracic tuberculosis, posttuberculotic syndrome, present surgical treatment*

În tratamentul tuberculozei pulmonare, sau în sens mai larg al tuberculozei cu localizare toracică, au fost obținute în ultimii 50 de ani progrese de necontestat datorate în primul rând îmbogățirii arsenalului terapeutic cu noi medicamente antituberculoase cu eficacitate ridicată, urmate apoi de introducerea unor scheme terapeutice standard pe baza acumulării unei experiențe îndelungate. La o jumătate de secol de la apariția tuberculostaticelor se poate afirma că există date și experiență suficientă pentru a aprecia corect

[1]Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[2]Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[3]Clinica de Pneumoftiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[4]Clinica de Radiologie, Spitalul Clinic Municipal Târgu - Mureș
[5]Clinica ATI II, Spitalul Clinic Municipal Târgu - Mureș
[6]Clinica Chirurgie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 13.02.1998
Adresa pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurge II, Târgu - Mureș

valoarea acestora în vindecarea tuberculozei. Același lucru se poate spune și despre diversele tipuri de intervenții chirurgicale care au fost ierarhizate ca valoare terapeutică stabilindu-se precis indicațiile și contraindicațiile fiecăreia.

În ciuda tuturor acestor progrese înregistrate, cele mai optimiste statistici ale ultimilor ani nu dau un procent mai mare de 85-95% vindecări la primul și la al doilea tratament. Bolnavii care rămân nevindecați se transformă în bolnavi cronici sau hipercronici, dintre care unii mai pot beneficia de tratament chirurgical, realizându-se asanarea focarelor bacilifere.

Statisticile OMS din ultimii 7-8 ani și cele ale Ministerului Sănătății din ultimii 6 ani arată o creștere uneori impresionantă a cazurilor noi de îmbolnăvire înregistrate, a cazurilor vechi reactivate și reînregistrate, a cazurilor noi de îmbolnăvire la copii, a cazurilor grave și a deceselor prin tuberculoză, atât în întreaga țară, cât și în județul Mureș. Fenomenul nu este singular, existând o recrudescență a tuberculozei pulmonare pe plan mondial. Astfel, în SUA tuberculoza are o rată de creștere anuală de 18% începând din 1986; în Franța rata de creștere anuală este de 6%.

În ultimii ani se acreditează din ce în ce mai mult ideea că tuberculoza zilelor noastre este "o altă tuberculoză", deosebită de cea din era preantibiotică, de cea a terapiei antituberculoase "clasice" (HIN, PAS, streptomicină, etc.), de cea a terapiei antituberculoase "moderne" (rifampicină). Tratamentele moderne au dus, pe lângă succesele categorice cu reducerea semnificativă a indicatorilor de morbiditate și mortalitate în unele țări civilizate până la valori fără semnificație statistică și la "îmbătrânirea leziunilor și a bolnavilor". Au dispărut aproape complet unele forme de boală ca bronhopneumonia tuberculoasă, granulia, care în ultimii 4-5 ani au reapărut. "Vindecarea" prin sclerozarea leziunilor și a parenchimului restant în paralel cu prelungirea limitelor de vârstă au adus în prim planul clinic insuficiențele funcționale cu probleme de terapie mult mai dificil de rezolvat decât cele lezionale.

Toate statisticile indică creșterea numărului de îmbolnăviri cu bacili rezistenți de la început, fenomen explicat fie prin contagiune de la bolnavii rezistenți, fie prin rezistență instalată precoce prin tratamente incomplete, prin greșeli terapeutice și nu rareori printr-un optimism exagerat. La noi în țară există un număr important de cazuri de tuberculoză hipercronică evaluat la aproximativ 30000 de bolnavi, cu o rată de creștere anuală de aproximativ 3000 de bolnavi. Aceste cazuri, în majoritate incurabile, cu plămân distrus tuberculos, policavitar, eliminatori permanenți de bacili Koch, constituie un adevărat rezervor, de cele mai multe ori ambulant, al bacililor rezistenți de la început. Acești bolnavi nu mai mor de obicei prin tuberculoză datorită repetării tratamentelor antituberculoase cu șanse din ce în ce mai mici de vindecare, dar și datorită tratamentelor cardiotonice, hepato-protectoarelor, etc.

Experiența terapeutică medicală și chirurgicală de până acum ne-a arătat că rezistența și intoleranța la fiecare antibiotic a apărut mai devreme sau mai târziu ca o *lege biologică a adaptabilității bacteriilor la mediu.*

Tratamentul chirurgical trebuie indicat după ce tratamentul medical și-a epuizat posibilitățile, dar *înaintea apariției rezistenței totale sau a intoleranței la tuberculostatice. Este interzisă abordarea chirurgicală a unor bolnavi tuberculoși care nu mai au nici un tuberculostatic de rezervă.* Menționăm că după 6-12 luni există posibilitatea de recâștigare a sensibilității la un anumit tuberculostatic.

Un rol deosebit de important în aprecierea momentului tratamentului chirurgical și a epuizării eficacității tratamentului medical este criteriul *timp*. Chirurgia dă rezultate bune și foarte bune dacă este solicitată după maximum 8-18 luni de tratament medical corect condus. După acest interval de timp rezultatele anatomice și funcționale postoperatorii sunt în raport invers cu timpul scurs până la catalogarea bolnavilor ca inoperabili pe criteriul exunderii anatomice a leziunilor, pe criteriul insuficienței funcționale respiratorii ce nu permite uneori nici măcar toracotomia, pe criteriul bacteriologic al lipsei oricărui tuberculostatic de rezervă sau pe criteriul altor insuficiențe de organ. Cea mai frecventă este insuficiența hepatică care expune chirurgul la complicații postoperatorii datorate tulburărilor de coagulare; urmează apoi insuficiența cardiacă, insuficiența renală. Menționăm o regulă foarte bună, aplicată în fosta URSS, prin care în cursul primului tratament antituberculos, la 5 luni de tratament, bolnavul este prezentat chirurgului toracic care poate propune una din metodele chirurgicale: toracoplastie, rezecție, decorticare, pneumotorax extrapleural, etc. Indicația chirurgicală nu este obligatorie, pneumoftiziologul putând conduce tratamentul medicamentos până la 7 luni. La 7 luni bolnavul este examinat din nou de către chirurgi a căror decizie terapeutică chirurgicală este obligatorie pentru bolnav. După operație bolnavul tuberculos se reîntoarce la ftiziolog pentru tratament de consolidare și dispensarizare. Am amintit acest exemplu deoarece situația epidemiologică a tuberculozei și realitățile socio-economice sunt asemănătoare cu cele din România.

Un alt aspect nou întâlnit în tratamentul complex al tuberculozei este *creşterea numărului cazurilor cu bacili Koch atipici*: ovis, bovis, avis, kansasi, care *dau forme atipice de boală, mai greu de recunoscut şi de diagnosticat bacteriologic.*

În decursul ultimilor 20 de ani au evoluat şi concepţiile terapeutice care s-au adaptat la diverse forme de boală prin îmbunătăţirea posibilităţilor de investigaţie şi tratament medical, a posibilităţilor tehnice, a explorărilor funcţionale complexe şi a celor anatomo-patologice, a acumulărilor de cunoştinţe bacteriologice. Aceste date pun în faţa chirurgiei toracice probleme noi necunoscute anterior ce impun în primul rând conceptul că *vindecarea tuberculozei pulmonare trebuie să fie clinică, radiologică şi bacteriologică.*

Din nefericire, cazurile de tuberculoză care ajung astăzi la chirurg în ţara noastră sunt reprezentate de acele forme de boală la care, din motive mai mult sau mai puţin justificate, tratamentul medical a eşuat. Aceste greşeli terapeutice generează bolnavii declaraţi "irecuperabili", cu leziuni hipercronice însoţite de multiple complicaţii, fiecare din ele fiind greu de tratat.

În ultimii ani s-au conturat o serie de factori care duc la cronicizarea bolii chiar atunci când tratamentul a fost corect condus şi nu s-au făcut nici un fel de greşeli terapeutice. Aceşti factori acţionează chiar şi în prezenţa celor mai eficiente tuberculostatice şi au fost cunoscuţi mai ales ca urmare a studiilor efectuate pe piesele de exereză. Aceşti factori au fost clasificaţi de către Prof. dr. C. Coman în factori de ordin general şi factori de ordin local.

FACTORI DE ORDIN GENERAL

-bolnavii cu bacili rezistenţi de la început la chimioterapice şi tuberculostatice;

-slăbirea factorilor de imunitate generală din cauza diverselor tare organice: endocrine, hepatice, de nutriţie (diabet), oboseală, alcoolism, etc.;

-vârsta înaintată reprezintă un factor negativ deoarece posibilitatea de vindecare tisulară şi procesele locale de cicatrizare sunt în raport invers cu vârsta.

FACTORI LOCALI

-modificări ale bronşiilor şi vaselor, bronşita cazeoasă, adenopatiile care pot comprima vasele sau leziunile tuberculoase care obstruează bronşiile şi vasele; din aceste cauze antibioticele nu pot ajunge în contact cu leziunile în concentraţii optime;

-modificări anatomo-patologice locale de scleroză perilezională pot împiedica, de asemenea, contactul dintre tuberculostatice şi bacili;

-terenul emfizematos din cauza tulburărilor produse în circulaţia pulmonară, deci şi asupra aportului de antibiotice la nivelul leziunilor;

-cavernoliţi, calcificările pereţilor cavitari;

-topografia leziunilor: de exemplu leziunile tuberculoase situate în câmpul mijlociu al plămânilor sunt deseori elemente de eşec pentru tratamentul cu tuberculostatice din cauza componentei mari, ganglionare şi a reacţiei inflamatorii peri- şi intrafoliculare; aceste modificări tulbură debitul circulator şi deci aportul de antibiotic;

-apariţia mai frecventă în urma aplicării tuberculostaticelor a aşa numitelor forme productive de tuberculoză ca: tuberculom, cavernă plină, cazeom.

FACTORI BIOLOGICI:

-acţiunea toxică a unor tuberculostatice, mai ales pe anumite deficienţe hepato-renale preexistente, reacţiile adverse.

FACTORI SOCIALI, ECONOMICI ŞI PSIHOLOGICI

În perioada tratamentului antituberculos clasic ajungeau la operaţie bolnavii care după un tratament tuberculostatic susţinut intraspitalicesc de 12-18 luni cu tuberculostatice sensibile conform antibiogramei nu s-au vindecat clinic şi radiologic şi erau declaraţi eşec al tratamentului medicamentos. În această perioadă au existat aşa-zisele cazuri cu *"indicaţii optime"* care erau operate cu o anumită pregătire preoperatorie cu tuberculostatice. Pe măsură ce indicaţiile chirurgicale s-au extins la forme de boală mai grave, pregătirea preoperatorie de câteva luni a devenit obligatorie, uneori având valoare echivalentă "testului terapeutic" din chirurgia supuraţiilor pulmonare. În această perioadă a existat concepţia după care formele de tuberculoză pulmonară fibro-cavitară, cronicizată, cu procese de scleroză, sunt forme chirurgicale şi trebuie operate. După anul 1986, ca urmare a unor eşecuri medicale, aceşti bolnavi cu tuberculoză cronică se pot împărţi după Prof. dr. C. Coman, din punct de vedere chirurgical, în 6 grupe:

Grupa I: bolnavii cu leziuni cavitare recent depistate, internaţi şi trataţi în mediu sanatorial 8-12 luni, dar la care nu s-a obţinut vindecarea clinico-radiologică şi bacteriologică; la aceştia, rezultatele tratamentului chirurgical sunt foarte bune.

Grupa II: bolnavi cu tuberculoză pulmonară cronică cavitară, cu multe pusee de recidive şi recăderi, care au păstrat sensibilitatea la tuberculostatice şi nu prezintă alterări ale funcţiei respiratorii; această grupă va beneficia de tratament chirurgical cu rezultate bune.

Grupa III: bolnavi cu tuberculoză cavitară extinsă, deci practic cu plămân distrus unilateral, cu tulburări funcţionale medii, cu păstrarea

sensibilității la antibioticele de releu; și această grupă a beneficiat de tratament chirurgical, de obicei pneumonectomie.

Grupa IV: bolnavi cu tuberculoză cavitară cronică, extinsă, unilaterală, cu tulburări funcționale, dar rezistenți la toate antibioticele. La această grupă de bolnavi indicația chirurgicală este mai dificil de apreciat; unii din acești bolnavi ar putea beneficia de un colaps chirurgical ireversibil.

Grupa V: bolnavi cu leziuni tuberculoase cavitare extinse, bilaterale, cu insuficiență cardio-respiratorie, rezistenți la toate antibioticele, practic inoperabili.

Grupa VI: formele tumorale de tuberculoză sau tuberculoza zisă vindecată deschisă, la care trebuie indicat tratamentul chirurgical tip rezecție cu rezultate foarte bune. În așa-numita vindecare "deschisă" în care caverna este epitelizată iar BK este negativ la examenul direct și la culturi este indicat tratamentul chirurgical deoarece în multe piese de rezecție examenul bacteriologic a depistat bacili vii în pereții cavernelor și în plus ele sunt sursa unor complicații ca: supurația, grefarea unor micoze, etc.

Din această clasificare se poate observa faptul, în aparență paradoxal, că *și astăzi există cazuri inoperabile.*

Pentru a fi *operabil*, un bolnav cu tuberculoză pulmonară chirurgicală trebuie să întrunească următoarele *condiții*, care de fapt pornesc de la *câteva principii ale terapiei antituberculoase:*

-leziunile bronșice trebuie să fie vindecate fie prin restitutio ad integrum, fie prin cicatrizare;

-să existe acoperire antibiotică cel puțin la tuberculostaticele de releu. De la această regulă pot face excepție operațiile de colaps chirurgical și mai rar cele de rezecție, care se pot efectua cu risc crescut și în caz de tuberculoză rezistentă la toate tuberculostaticele;

-cordul pulmonar cronic să nu fie instalat;

-procesul tuberculos să fie stabilizat;

-să nu existe asocieri morbide ca diabet zaharat decompensat, insuficiență hepatică severă, insuficiență renală și amiloidoză avansată.

Din experiența chirurgicală acumulată în ultimii 20 de ani s-au conturat următoarele *criterii* considerate indispensabile *în punerea indicației chirurgicale:*

Criteriul funcțional: deși funcția respiratorie este mult amputată se păstrează totuși în foarte multe cazuri o concordanță între perfuzie și ventilație, ceea ce permite un grad de adaptare ce face posibilă rezecția pulmonară, uneori chiar pneumonectomia, fără decompensare cardio-respiratorie. În plus, dispunem astăzi de protezarea respiratorie. Limitele clasice: CVA mai mare de 1200 cm^3 și VEMS-ul mai mic decât 750 cm^3 pot fi uneori încălcate.

Criteriul bacteriologic și lezional: se referă la starea bronșiilor, prezența bacililor Koch cultivabili și sensibilitatea la tuberculostatice, care asigură securitatea actului operator.

Criteriul biologic: interesează terenul, starea parenchimelor nobile, starea multifuncțională, existența altor tare, dintre care unele pot fi corectate.

Criteriul tehnico-anesteziologic: optica modernă consideră că în chirurgia tuberculozei pulmonare actuale nu există contraindicații tehnice așa cum se întâlnesc în cancerul bronhopulmonar.

Momentul intervenției: este de dorit să fie situat la nivelul stabilizării procesului tuberculos, fără expectorație, cu o curbă ponderală ascendentă, cu constantele de laborator cât mai apropiate de normal. Deseori însă suntem obligați să intervenim la bolnavi cu hemoptizii masive, nepregătiți, cu supurații asociate și fără acoperire tuberculostatică.

La aceste criterii se mai adaugă și cel social, economic, psihologic, epidemiologic în alegerea metodei operatorii: toracoplastie, pneumotorax extrapleural, exereze pulmonare sau speleostomie.

Fiecare caz trebuie studiat și cercetat separat pe baza criteriilor obiective și încadrat într-una din cele 6 grupe.

Un capitol special îl reprezintă sindroamele posttuberculoase. Pacienții încadrați aici nu trebuie apreciați împreună cu categoriile descrise până acum.

Sindromul posttuberculos (SPT) este o entitate relativ recentă, consecința unor leziuni anatomo-patologice și funcționale consecutive vindecării și stabilizării procesului tuberculos, corect sau incorect tratat cu tuberculostatice, mai mult sau mai puțin îndelungat, asociat sau nu cu vreuna din intervențiile chirurgicale active: pneumotorax intrapleural sau extrapleural, toracoplastie, decorticare, rezecție.

Clasificarea școlii românești de chirurgie toracică a SPT pe criterii anatomo-patologice și funcționale:

1. *SPT parietale:*
   - cu deformări sau fără deformări ale peretelui toracic;
   - fără tulburări funcționale sau estetice;
   - cu fistule cutanate.
2. *SPT diafragmatice*
3. *SPT pleurale:*
   - pahipleurită de diverse grade;
   - fără pungă pleurală;
   - cu pungă aeriană;
   - cu pungă lichidiană;

- cu fistule pleuro-bronșice;
- cu fistule bronho-pleuro-cutanate.

4. *SPT traheo-bronșice:*
- fără tulburări funcționale;
- cu tulburări funcționale.

5. *SPT ganglionar* (cazeoame ganglionare intratoracice, etc.)

6. *SPT combinate:*
- bronho-parenchimatoase;
- pleuro-parenchimatoase, etc.

a. *Clasificarea SPT pe criteriul etiologic:*
- SPT posttratament medical specific;
- SPT posttratament chirurgical;
- SPT posttratament medico-chirurgical;
- SPT fără tratament medical specific;

b. *Clasificarea SPT pe criteriul bacteriologic:*
- SPT cu culturi BK sterile;
- SPT cu floră asociată;
- SPT cu BK și cu floră asociată;
- SPT cu grefare de micoze.

c. *Clasificarea SPT pe criteriul clinic:*
- fără semne clinice;
- cu semne clinice;
- cu complicații anatomo-lezionale, supurative, accidentale sau funcționale; printre manifestările accidentale menționăm hemoragia și pneumotoraxul spontan, iar printre cele funcționale menționăm insuficiența hepato-renală.

INDICAȚIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN SPT

1.Sindroame posttuberculoase predominant *pleurale*: pahipleurite masive, cavități reziduale, status postpneumotorax, status postpleurezie, postempieme bacilare, etc.

2.Sindroame posttuberculoase predominant *bronșice*: stenoze bronșice cu sau fără supurații, bronșiectazii, fistule eso-aeriene consecutive tuberculozei bronșice.

3.Sindroame posttuberculoase predominant *parenchimatoase*: caverne zise vindecate "deschis", pioscleroză posttuberculoasă cu pusee repetate și alterări bronho-parenchimatoase.

4.Sindroame posttuberculoase *ganglionare*: cazeoame ganglionare, mai ales mediastinale, dat fiind riscul perforației bronșice sau bronho-vasculare.

5.*Accidentele acute* ce pot complica SPT: pneumotoraxul spontan (prin emfizem bulos, caverne deterjate, etc.), hemoragii-hemoptizii, hemotorax.

6.Sindroame posttuberculoase la care *diagnosticul diferențial cu cancerul bronho-pulmonar este dificil:* caverna epitelizată dar complicată cu hemoptizii, cu suprainfecții sau grefarea unor micoze; emfizemul bulos cortical, pluricentric.

7.Sindroame posttuberculoase *parietale*: fistulizările cutanate tardive (cu sau fără operații prealabile).

8.*Extragerea unor materiale de proteză*: ulei, bile, bureți, etc.

9.Sindroame *dureroase postpahipleurită masivă* sau *postinterven*ț*ii chirurgicale.*

10.*Sechele ale tratamentului chirurgical:* cavități restante, cavități ale lojelor de rezecție, cavități după pneumotorax extrapleural, sindrom de bont bronșic.

CONTRAINDICAȚIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL SPT

1.*Funcționale cardio-respiratorii:* cordul pulmonar cronic, reduceri ventilatorii mari, peste 60%, perfuzie discordantă (mai bună pe plămânul care trebuie operat), insuficiență hepato-renală.

2.*Modificări lezionale:* alterări morfologice bilaterale, sechele mari contralaterale.

3.*Modificări biologice:* alterarea parenchimelor nobile și a stării generale.

4.*Criterii neuro-psihice:* afecțiuni neuro-psihice preexistente sau apărute datorită duratei mari și caracterului tratamentului tuberculostatic.

5.*Contraindicații sociale:* elemente antisociale nedisciplinate care prin comportamentul lor pot provoca complicații grave: smulgerea tuburilor, etc.

Ca exemplificare a evoluției atipice a tuberculozei toracice în zilele noastre prezentăm cazul bolavului P.V., 47 de ani, F.O. 853/1988, transferat în Clinica Chirurgicală II Târgu-Mureș cu diagnosticul de "Tumoră sternală" din Clinica de Chirurgie Buco-Maxilo-Facială, unde a fost operat de două ori pentru o formațiune tumorală supurată laterocervicală stângă etichetată ca și chist branhial, apoi granulom de corp străin, după care a apărut o tumoră presternală de 5/5 cm, nedureroasă, fără semne inflamatorii și ușor fluctuentă, bolnavul fiind afebril.

Se intervine chirurgical în ziua de 03.05.1988, practicându-se electroexcizia abcesului rece presternal cu lavaj cu streptomicină al cavității restante prin irigație-aspirație în circuit închis și excizia traiectului fistulos laterocervical stâng.

Protocol operator nr. 765, 766/03.05.1988. "Incizie mediană sternală; se găsește o formațiune chistică cu diametru de 4/5 cm cu un perete gros de aproximativ 8 mm, ce conține puroi gri-verzui, filant, din care se recoltează pentru examen bacteriologic și antibiogramă. Tumora chistică prezintă un plan de clivaj bine delimitat față de țesutul muscular din jur, prin care se practică electroexcizia acesteia, se chiuretează și se electrocoagulează tăblia externă a sternului. La extremitatea spațiului IV intercostal dreapta se găsește un mic orificiu de comunicare cu mediastinul care se lărgește prin rezecție parțială laterală de stern și care se chiuretează viguros. Se

realizează lavajul repetat al cavității restante cu apă oxigenată și rivanol, după care se pune un dren de politen cu trei găuri în ordine de șah ce drenează cavitatea la extremitatea sa cervicală. Se pune o canulă venoasă prin contraincizie la polul abdominal al plăgii prin care se picură soluție de penicilină și streptomicină. Drenul de politen se adaptează la o trusă de aspirație. Se pudrează cavitatea cu streptomicină și rifampicină. Se suturează plaga cu fire Blaire-Donati. Pansament steril. Se practică o incizie eliptică ce circumscrie orificiul fistulos cervical și se descoperă traiectul fistulos pe o lungime de aproximativ 8 cm, până la hipofaringe, în spatele mușchiului sternocleido-mastoidian stâng, unde se rezecă. Se pudrează plaga cu streptomicină și se suturează strâns. Pansament steril. Se practică o radiografie toracică P.A. pe masa de operație care arată ambii plămâni la perete precum și o ușoară lărgire superioară a umbrei mediastinale".

Se obține B.K. pozitiv din puroiul recoltat intraoperator. Etiologia tuberculoasă este confirmată prin examinările anatomopatologice nr. 406387-406392, atât din tumora presternală cât și din fistula laterocervicală stângă. Se instituie tratament tuberculostatic cu rifampicină, etambutol, hidrazidă, streptomicină. Sistemul de irigație-aspirație se suprimă în ziua a 7-a postoperator, iar în ziua a 9-a postoperator se transferă la Clinica de Ftiziologie pentru continuarea tratamentului antituberculos.

Avantajele metodei folosite în tratamentul cazului prezentat constau în:

1.Rezecția parțială transversală de stern menține integritatea anatomică și funcțională a cutiei toracice. Nu necesită sternorafie.

2.Permite evacuarea eficientă intraoperatorie și apoi controlul activ al cavității supurate care poate fi spălată cu soluții de antibiotice și apoi aspirată rapid și eficient.

3.Urmărind cantitatea de lichid ce intră în cavitatea supurată restantă și care a fost suturată se poate urmări exact procesul de desființare al cavității.

4.Permite monitorizarea bacteriologică corectă a cavității din drenul de aspirație (și nu al florei din secreția exteriorizată spontan la piele ca în cazul tratamentului deschis).

5.Evită suprainfecția cu germeni din mediul spitalicesc ambiant.

6.Scurtează perioada de spitalizare de aproximativ 3 ori, de la 6-8 săptămâni în cazul tratamentului deschis, la 2-3 săptămâni.

7.Reduce de aproximativ 3 ori consumul de materiale și medicamente.

CONCLUZII

Din modesta noastră cazuistică operată într-o secție de chirurgie generală se pot face următoarele *observații*:

-numărul de cazuri de tuberculoză operate a crescut constant;

-complexitatea leziunilor anatomo-patologice a crescut, fapt reflectat și în tipurile de intervenții chirurgicale practicate, revenindu-se la toraco-pleuroplastii, rezecții și uneori chiar la operații "istorice" de tipul operației Schede, precum și la operații combinate; localizarea leziunii tuberculoase nu mai este astăzi strict pulmonară, strict parietală sau strict pleurală, ci este combinată;

-am fost nevoiți să operăm un număr de 14 bolnavi pozitivi dintre care 5 cu rezistență completă cunoscută la tuberculostatice. Am întâlnit un singur caz BK pozitiv cu bacili atipici, dar considerăm că numărul lor real este mult mai mare deoarece 43 (26,2%) din cazurile operate au fost surprize anatomo-patologice la bolnavi cu tablouri clinice și radiologice atipice și cu examen bacteriologic constant negativ;

-am fost nevoiți să operăm un bolnav de 27 ani la nivelul unei hemoptizii masive prin fistulă arterio-bronșică la care s-a practicat rezecție lobară cu sutură mecanică monobloc arteră-bronșie UKL-70.

Între cauzele care au dus la actuala situație epidemiologică scăpată de sub control și la gravitatea individuală deosebită a cazurilor operate, considerăm că au contribuit:

-renunțarea nejustificată economic la examenul MRF de masă și la categoriile cu risc crescut;

-raportarea unor date nereale până în 1990;

-renunțarea nejustificată la internarea și mai ales la disciplina sanatorială datorită unui optimism exagerat, motivat de introducerea rifampicinei;

-chirurgicalizarea tardivă și într-o proporție cu totul insuficientă a leziunilor tuberculoase. Este nepermis ca în țara noastră să se înregistreze anual circa 3000 bolnavi hipercronici, care constituie un adevărat "rezervor ambulant" (în total peste 30000 de bolnavi hipercronici) de bacili Koch rezistenți de la început și să se opereze un număr de numai aproximativ 200 bolnavi tuberculoși anual;

-introducerea schemelor "economice" 2/7 (chiar dacă ele au fost fundamentate teoretic și experimental) la o populație cu condiții economice și alimentare precare.

Pentru a se putea spera o ameliorare lentă de la un an la altul a indicatorilor de morbiditate și mortalitate prin tuberculoză, considerăm necesare în condițiile socio-economice concrete existente astăzi în România introducerea următoarelor *măsuri:*

-reintroducerea internărilor obligatorii de durată (inclusiv cu sprijinul autorităților) a bolnavilor care necesită reluarea tratamentelor;

Bolnavul P.V. 47 ani. Tuberculoză ganglionară latero-cervicală stangă operată, recidivată, reoperată la Clinica de Chirurgie buco-maxilo-facială, fistulizată la tegument si transmediastinal, retrosternal, prin spatiul IV intercostal dreapta, cu abces rece presternal.

Fig.1. Se observă fistula cervicală si abcesul rece presternal

Fig.2. După deschiderea abcesului se recoltează puroi din care se evidentiază Bacilul Koch la examenul direct

Fig.3. Se practică electroexcizia largă a tesutului tuberculizat

Fig.4. Pornind de la orificiul fistulos se rezecă sternul lateral cu dalta si se pătrunde in mediastinul anterior unde se montează tubul de irigatie cu solutii tuberculostatice

Fig.5. Cavitatea restantă se pudrează cu Sinerdol si se montează tubul de irigatie si drenul de aspiratie, după care se strang firele puse Blair-Donati

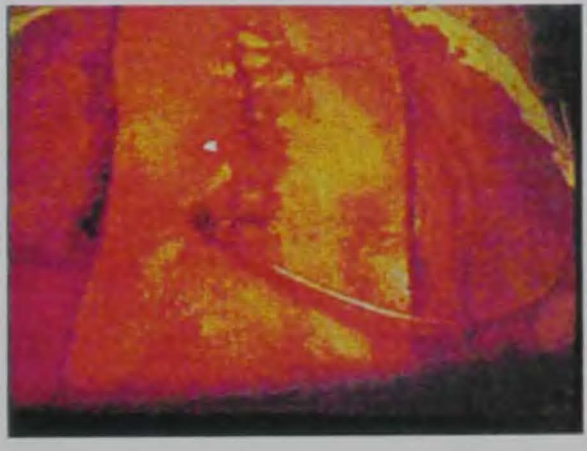


Fig.6. Sistemul de irigatie-aspiratie montat. Plaga suturată in totalitate

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ GEORGE EMIL PALADE

UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

-reintroducerea disciplinei sanatoriale care asigură alimentația, cura de repaus și interzicerea fumatului și a consumului de băuturi alcoolice;

-introducerea examenului chirurgical obligatoriu la primul eșec terapeutic;

-restrângerea indicațiilor de administrare a TSS 2/7 deoarece preparatele existente în țara noastră nu asigură concentrațiile minime inhibitorii pe care le dau tuberculostaticele de import cu care s-au făcut studii experimentale;

-existența unor bolnavi cu tabloul clinic și radiologic bizar, cu bacteriologie constant negativă ne obligă să luăm în considerare posibilitatea unei tuberculoze cu bacili atipici.

BIBLIOGRAFIE

1 Anastasatu C, Didilescu C - *Sindroamele respiratorii posttuberculoase*, Editura Medicală, București, 1987

2 Anastasatu C, Mihailescu P, Didilescu C, et al – *Tuberculoza la vârstnici; aspecte medico-sociale*, Ftiziologia, 1993; 1-2:23-28

3 Anastasatu C, Jalbă M – *Date despre morbiditatea prin tuberculoză în secolul XIX în România*, Ftiziologia, 1996; 1:29-32

4 Barcan F, Popescu P, Voicu T - *Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracale*, Editura Medicală, București, 1980:216-221.

5 Bănică D, Algeorge G – *Studiu asupra posibilităților de perfecționare a diagnosticului serologic al tuberculozei active prin utilizarea unor noi antigene micobacteriene și a tehnicilor imunoblot și ELISA*, Ftiziologia, 1994; 3-4:173-178

6 Boțianu A – *Teză de Doctorat*, Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca, 1993:36-49; 56-58; 145-156; 193-239; 254-263

7 Brigand H Le - *Traitement chirurgicale de TBC pulmonaire*, Enciclopédie Medico-Chirurgicale, 6035, 010/6035, F. 30

8 Coman C, Coman BC - *Patologie chirurgicală toracică*, în Tratat de Patologie Chirurgicală, sub red E. Proca, Editura Medicală, București, 1991:235-247

9 Coman C, Scurei Al, Micu Vl, Coman BC - *Present place of thoracic surgery in tuberculosis control*, The XIIIth National Conference of the Society of Pneumology and Phtisiology, october 3-4, 1985, Abstracts, București

10 Coman C, Micu Vl - *Contribuții la tratamentul chirurgical al tuberculozei pulmonare în etapa actuală*, Pneumoftiziologia, 1980; 1:19-24

11 Coman C - *Forma de boală și concepția actuală în chirurgia tuberculozei pulmonare*, Ftiziologia, 1972; 1:11-14

12 Corlan E – *Tratamentul tuberculozei (partea a II-a)*, Ftiziologia, 1993; 1-2:57-63

13 Corlan E – *Informații privind structura și distribuția teritorială a cazurilor de tuberculoză raportate în România în 1995 (în sprijinul coordonatorilor de programe antituberculoase județene)*, Ftiziologia, 1996; 1:9-24

14 Corlan E – *Incidența tuberculozei în România în anul 1994*, Ftiziologia,1996; 1:9-16

15 Corlan E – *Profilul teritorial al tuberculozei în România în anul 1994, cu detalii privind localizarea bolii, confirmarea bacteriologică a formelor pulmonare și distribuția îmbolnăvirilor în funcție de grupa de vârstă și sex* Ftiziologia, 1996; 1: Ftiziologia, 1995; 1-2:(supliment):3-26

16 Delia Marta – *SIDA și tuberculoza. Aspecte epidemiologice. Relații etiopatogenice*, Ftiziologia, 1993; 1-2:29-36

17 Dichter I, László A, Micu Vl, et al - *Corelații clinice, bacteriologice și anatomo-patologice în exerezele pentru tuberculoza pulmonară*, Ftiziologia, 1961; 3:229-238

18 Didilescu C, Elmira Ibraim, Magda Badiță, Mirela Țigău – *Aspecte sociale observate la bolnavii cu tuberculoză pulmonară înregistrați în sectorul IV al Municipiului București în 1993*, Ftiziologia, 1996; 1:25-28

19 Didilescu C, Plopeanu, D, Corlan E – *Tuberculoza în Municipiul București în anii 1989-1993*, Ftiziologia, 1996; 1:17-24

20 Didilescu C, Marica C, Jalbă M – *Incidența și mortalitatea prin tuberculoză la copii în România în ultimii ani*, Ftiziologia, 1994; 3-4:185-188

21 Mariana Barbu, Golli V – *Chimiorezistența la medicamentele antituberculoase*, Ftiziologia, 1996; 1:51-54

22 Mathey J, Luisy J - *Indications actuelles de la chirurgie dans la tuberculose pulmonaire*, Revue de tuberculose et de pneumologie, 1965; 29:7-8

23 Mihăilescu P, Elena Dediu, Andreica ȘT – *Rolul anchetei epidemiologice în tuberculoza infantilă*, Ftiziologia, 1996; 1:29-32

Concluziile Simpozionului de Consens Național referitoare la tratamentul medical al ulcerului și al gastritei cronice în era Helicobacter pylori

Ana Bratu

La Simpozionul de Consens Național (Sinaia, 6-8 iunie 1996) s-a stabilit că endoscopia digestivă superioară trebuie efectuată la toți pacienții cu simptomatologie digestivă proximală. La descoperirea endoscopică a ulcerului gastric, ulcerului duodenal, gastritei cronice, bolii Menetrier, trebuie efectuată testarea pentru Helicobacter pylori. Toți pacienții cu ulcer gastric, ulcer duodenal, gastrită cronică și limfom MALT necesită tratament cu combinația antimicrobian - antisecretor. Una din schemele cele mai eficiente, cu eradicarea bacteriei în aproape 100% din cazuri include Metronidazol 500 mg 3x1/zi + Amoxicilină 750 mg în preparatul Helicocin; DeNol 120 mg 4x1/zi; Ranitidină 300 mg 1/zi sau Axid 300 mg 7 zile sau până la 28 zile. Eradicarea Helicobacter pylori în gastritele cronice e obligatorie numai în unele situații, la pacienții cu risc carcinogen în dispepsiile nonulceroase nu avem date certe referitoare la tratamentul Helicobacter pylori. Rezultatele terapeutice trebuie evaluate endoscopic și prin teste pentru Helicobacter, pentru aprecierea eradicării bacteriei și a aspectului histologic. La copil, pentru un diagnostic corect în cazurile cu durere abdominală recurentă, sunt necesare endoscopia și teste pentru Helicobacter. Tratamentul infecției cu Helicobacter pylori la copil este considerat obligatoriu pentru limitarea evoluției spre ulcer gastric, duodenal, gastrită atrofică și cancer gastric. E posibil ca în viitor, vaccinarea copiilor în prima lună de viață să prevină infecția.

Cuvinte cheie: tratament, ulcer gastric, ulcer duodenal, gastrită cronică, Helicobacter pylori

At the National Consensus Symposium (Sinaia 6-8 June 1996) has been established that superior digestive tract endoscopy should be performed if proximal digestive symtomatology is present. When by endoscopy gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic gastritis, MALT lymphoma, Menetrier disease are discovered, the Helicobacter pylori test should be done. All the patients with gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic gastritis, MALT lymphoma require treatments with a combination of antimicrobian drugs and antisecretory drugs. A lot of therapeutic combinations can be achieved by using both antimicrobian and anti HP drugs. One of the most effective scheme with almost 100% eradication of bacteria includes: 3x1/day Metronidazol 500 mg + Amoxicilin 750 mg in Helicocin; 4x1/day De Nol 120 mg; 1/day Ranitidin 300 mg or Axid 300 mg 7 days:1/day Ranitidin 300 mg or Axid 300 mg till 28 days. HP eradication in chronic gastritis is compulsory only in some situations in patients with carcinogenetic risks. In the nonulcerous dispepsia we don't have certain data reffering to anti HP treatment. The therapeutic results have to be evaluated endoscopic using also the data supplied by the HP tests. This way the HP eradication and the histologic aspect can be appreciated. In childhood, for a correct diagnosis in recurrent abdominal pains, it is neccesary to perform endoscopy and HP tests. The treatment of HP infection in childhood is considered compulsory to limitate its evolution to gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic gastritis and gastric cancer. It is possible that in future the vaccination of children in the first month of life should prevent HP infection.

***Key words:** treatment, gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic gastritis, Helicobacter pylori.*

Helicobacter Pylori, bacterie spiralată, este considerată astăzi ca având un rol important în complexul multifactorial cauzator al ulcerului gastric (UG), ulcerului duodenal (UD), gastritelor cronice (GC) și cancerului gastric (CG).

Bacteria, care trăiește în mediul acid al stomacului, intervine în echilibrul dintre factorii de apărare și cei de agresiune ai mucoasei gastrice, diminuându-i pe primii și favorizându-i pe ceilalți.

Clinica Medicală I, Spitalul Clinic Județean Târgu - Mureș
Primit la redacție: 20.01.1997
Adresa pentru corespondență: Ana Bratu, Clinica Medicală I Târgu - Mureș

Simpozionul de Consens Național de la Sinaia (6-8 iunie 1996) a reunit un număr mare de experți, specialiști în gastroenterologie, endoscopie digestivă, histopatologie digestivă, medicină internă, medicină generală, chirurgie digestivă.

În urma dezbaterilor bazate pe experiența personală a participanților precum și a datelor din literatură au rezultat concluziile referitoare la tratamentul actual al ulcerului gastric, ulcerului duodenal, gastritelor cronice, concluzii sintetizate și redactate sub forma unei declarații de consens național.

În cele ce urmează vom sublinia aspectele legate de practica de fiecare zi așa cum au fost consemnate în declarația de consens național.

Această declarație impune adoptarea metodelor moderne de diagnostic și tratament în UG, UD, GC, dispepsiile nonulceroase, limfomul MALT boala Menetrier. Prevalența de 8-10% a UD și UG în țara noastră, însoțită de o înaltă morbiditate cu consecințe economice și sociale extremi de mari, justifică eforturile de a obține vindecarea lor. Pe de altă parte,terapia de eradicare a Helicobacter pylori (HP) este justificată de prevalența (distribuția în populația generală) bacteriei în procentaje mari (în jur de 80-90%) în afecțiunile amintite, asocierea frecventă între HP și UD a creat dictonul „unde este ulcer duodenal, există și Helicobacter pylori".

Incidența (procentul noilor infecții cu HP pe an) este de 1/100 din care 50% prezintă eradicarea spontană, la 50% persistă HP, iar din aceștia 1/3 vor face UG și UD, 1/3 dispepsie nonulceroasă, 1/3 vor fi asimptomatici (în funcție de tulpina ulcerogenetică sau nonulcerogenetică).

Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori

Dacă simptomatologia digestivă proximală justifică efectuarea unei endoscopii digestive superioare care va decela UG, UD, aspect de GC, limfom MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), boala Menetrier, testele pentru depistarea HP sunt obligatorii.

Aceste teste pot fi invazive, directe (endoscopice, biopsie, culturi, examen histologic, amprente și frotiuri, testul ureazei, tehnici de amplificare genomică PCR din materialul bioptic sau sucul gastric) și neinvazive, indirecte (teste respiratorii, serologice, concentrația serică a pepsinogenului A și C, titrul IgG și IgG anti Cag A, reacția de amplificare genomică PCR din salivă).

Tratamentul anti Helicobacter pylori

Toți pacienții cu UG sau UD infectați cu HP trebuie tratați cu medicamente antimicrobiene alături de antisecretoare, atât la prima manifestare a bolii cât și cu ocazia recidivelor. Tratamentul GC reprezintă un capitol aparte despre care vom vorbi ulterior.

Subliniem că indicația tratamentului anti HP se face numai pe baza endoscopiei și a testelor care probează prezența HP. Excepție fac cazurile în care UD a fost pus anterior în evidență endoscopic și serologia este pozitivă pentru HP.

Indiferent de afecțiune (UD, UG, GC) schemele de tratament anti HP cuprind o structură comună.

I. Antisecretorii
- inhibitoare ale pompei de protoni
  Omeprazol
- inhibitori ai receptorilor H2
  Ranitidină,
  Nizatidină (Axid),
  Famotidină

II. Anti Helicobacter pylori
- De Nol
- Metronidazol 500 mg Metronizadol

HELICOCIN

- Amoxicilină 750 mg Amoxicilină
- Tetraciclină
- Eritromicină
- Claritromicină
- Furazolidon

Medicamentele din aceste două grupe se pot folosi în diferite combinații realizând monoterapie, dublă, triplă sau cvadruplă terapie. Alegerea combinațiilor depinde de relația cost/eficiență. Actualmente, pentru eradicare se impune asocierea a cel puțin 3 medicamente anti HP cu un medicament antisecretor. Ratele de vindecare se apropie de 100%. Toleranța este însă mai scăzută și raportul cost/eficiență defavorabil.

Se indică: 7 zile tratament anti HP pentru eradicare, asociat cu un antisecretor și continuarea tratamentului până la 21 zile cu un antisecretor pentru vindecarea nișei.

Exemplu:

Metronizadol 500 mg Amoxicilină 750 mg	HELICOCIN	3x1/zi	7 zile
De Nol 120 mg		4x1/zi	7 zile
Ranitidină 300 mg sau		1/zi	28 zile total
Axid 300 mg		1/zi	28 zile total

Indicațiile tratamentului antiinfecțios în UD se referă la: UD cu HP pozitiv (cazuri noi, la debut, cazuri vechi în momentul recidivelor), UD cu HP pozitiv asociat cu consum de AINS (antiinflamatorii nesteroide), UD din grupele amintite și complicat cu HDS (hemoragie digestivă superioară).

Contraindicațiile tratamentului antiinfecțios în UD se referă la: UD produs de AINS, HP negativ, UD cu HP negativ, UD asociat sindromului Zollinger-Ellison, boala Crohn, intestin scurt, mastocitoză, leucemie cu bazofilie.

Indicațiile tratamentului antiinfecțios în UG se referă la: UG cu HP pozitiv, UG cu HP pozitiv și consum de AINS.

Contraindicațiile tratamentului antiinfecțios în UG se referă la: UG produs de AINS și HP negativ, UG din stările hipersecretorii (Zollinger-Ellison),UG asociat cirozei hepatice, bronhopneumopatiei cronice obstructive, etc.

În dispepsia nonulceroasă nu avem date certe referitoare la tratamentul anti HP.

Indicațiile tratamentului anti HP în gastrite

Fiind dovedită între gastrita acută (GA) HP pozitivă, care evoluează spre gastrita cronică activă (GCA) HP pozitivă în 90% din cazuri, apoi spre gastrita cronică inactivă (GCI) HP pozitivă la 70% din cazuri sau spre gastrita cronică superficială și gastrita cronică atrofică metaplazie intestinală de tip III, displazie și cancerul gastric de tip intestinal, se discută necesitatea eradicării terapeutice a HP ca o încercare de stopare a acestei evoluții. Necesitatea eradicării HP în gastrita cronică este o problemă controversată, cu argumente pro și contra.

Evaluând relația beneficiu-cost se consideră că tratamentul specific la bolnavii cu HP nu este obligatoriu.

Există totuși situații în care eradicarea este indicată în scop curativ și preventiv și anume, rude de gradul I ale pacienților cu cancer gastric, membrii de familie ai pacienților cu sindrom Linch II, pacienții cu metaplazie intestinală cu HP pozitiv, copii și adulți cu gastrită simptomatică, histologic activă.

S-a dovedit însă că în procesul polifactorial de carcinogeneză gastrică, tipul I de HP este mai frecvent întâlnit.

În limfonul MALT importanța HP a fost demonstrată prin regresia/dispariția stadiilor precoce după eradicarea HP.

Infecția HP este întâlnită frecvent și în limfoamele non-Hodgkiniene, dar efectele eradicării nu sunt în prezent cunoscute.

Rezultatele terapiei anti HP

-eradicarea: dispariția germenului la 4-5 săptămâni de la terminarea tratamentului (dovedit histologic, prin culturi sau teste indirecte). Eradicarea de 90% este rezonabilă,

-clearance: suprimarea temporară a infecției cu HP care reapare după mai puțin de 4 săptămâni.

Tratamentul infecției anti HP

- favorizează cicatrizarea ulcerului,
- diminuă frecvența complicațiilor, în primul rând a HDS, la 0-1%,
- scade recidivele de la 60-75% la 1-2%,
- în perspectiva îndepărtată reduce frecvența gastritei atrofice și a cancerului gastric.

Evaluarea rezultatelor tratamentului

Ideal ar fi să se practice la toți pacienții după 4-6 săptămâni de tratament.

Din punct de vedere practic, pacientul se retestează în UD (endoscopie și prin teste HP) dacă rămâne simptomatic la sfârșitul tratamentului (28 zile) sau dacă recidivele apar la 3-8 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Tratamentul chirurgical în UD se limitează la cazurile care rămân nevindecate în ciuda tratamentului bine condus, în ulcerele postbulbare în care șansele tratamentului medical sunt reduse iar noțiunea de „eșec al tratamentului medical" poate fi făcută mai precoce.

În UG endoscopia este obligatorie după 4 săptămâni de tratament, apoi la 3, 6, 12 luni inclusiv cu retestare HP și examen histopatologic, deoarece practica a demonstrat că sub o leziune ulceroasă gastrică cicatrizată poate evolua un cancer.

Dacă nișa gastrică a scăzut cu peste 50% după 4 săptămâni se continuă tratamentul încă 2-4 săptămâni, iar dacă HP persistă, se face tratament antiinfecțios după altă schemă.

Dacă nișa gastrică nu s-a modificat după 4 săptămâni, indiferent dacă HP este sau nu eradicat, se indică tratamentul chirurgical.

De notat este faptul că în ultimii 5 ani, numărul investigațiilor chirurgicale pentru ulcer gastric a scăzut cu aproximativ 20-25% ca urmare a eficacității tratamentului și a diminuării complicațiilor.

Lipsa de răspuns la tratament se poate datora rezistenței germenului la Metronidazol sau Claritromicină, complianței necorespunzătoare a bolnavului, ulcerelor de alte cauze (AINS, Sindromul Zollinger-Ellison, etc.)

Un loc aparte în declarația de consens național îl ocupă concluziile referitoare la spectrul infecției cu HP în patologia pediatrică.

Studiile epidemiologice indică o prevalență de 38,25% a infecției cu HP la copii. Distribuția de 69,8% în mediul urban sugerează contaminarea hidrică, iar aglomerarea familială și în instituțiile de ocrotire, transmiterea oral-orală și oral-fecală. Depistarea HP la sugari (2 săptămâni - 4 luni) atrage atenția asupra existenței precoce de receptori pentru HP.

Experții recomandă diagnosticul serologic al HP la copii (sensibilitate 86,2%, specificitate 87,6%) pentru studii populaționale, controlul eradicării și/sau al reinfecției.

Diagnosticul abdomenului dureros recurent la copii impune endoscopia superioară și testele de depistare a HP. Deoarece simptomatologia gastritei cu HP este mai pregnantă la copii față de adulți și apare mai aproape de momentul infectării, gastrita cronică activă cu HP este mai frecventă la copii. Evoluția în pusee de activitate este superpozabilă pe semnele clinice ale abdomenului dureros recurent.

Terapia cu De Nol + Amoxicilină + Metronidazol + Furazolidon au fost eficiente, durata tratamentului fiind de 10-14 zile. S-au asociat și inhibitorii H2.

După 2 luni de la terminarea terapiei, controalele au demonstrat eradicarea HP,

diminuarea până la dispariție a leziunilor de gastrită. Persistența unor elemente inflamatorii a fost etichetată drept fenomen rezidual.

Reacțiile limfoide, uneori exuberante la copil, sugerează ca posibilă constituirea țesutului limfoid asociat mucoaselor (MALT).

Tratarea precoce la vârsta copilăriei a infecției cu HP se consideră obligatorie pentru limitarea evoluției către ulcerații gastrice sau duodenale, gastrite atrofice, carcinom gastric.

Este posibil ca în viitor, vaccinarea copiilor la vârsta mică să prevină infecția.

Prezentul referat a avut ca bibliografie lucrările Simpozionului de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă de Consens Național în ulcerul și gastrita cronică în era Helicobacter pylori (Sinaia 6-8 iunie 1996), ca și datele formulate de grupul de sinteză a lucrărilor conferinței format din prof. Al Oproiu, conf. Monica Acalovschi, dr. Carmen Oproiu și prof. Burlea Marin.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Calculăm sau măsurăm ? Posibilităţile şi limitele evaluării asistate de calculator a hidrofobicităţii medicamentelor

Ferencz László

Se prezintă câteva observaţii privind posibilităţile şi limitele evaluării asistate de calculator a coeficienţilor de partiţie lipide/apă. Exemplele din clasa sulfonamidelor arată că metoda Rekker dă rezultate concordante cu valorile măsurate experimental, dar în câteva cazuri se impune utilizarea unor factori de corecţie adiţionali pentru cuantificarea interacţiunilor intramoleculare şi a efectelor electronice.

Cuvinte cheie: metoda Rekker, sulfonamide, hidrofobicitate, proiectare asistată de calculator

Some considerations are presented regarding the possibilities and limits in computer assisted evaluation of lipid/water partition coefficients. The examples from the class of sulfonamides show that Rekker's method gives good results, experimental and calculated values are corresponding, but in some cases additional correction factors must be considered because of the specific intramolecular interactions.

***Key words:** Rekker's method, sulfonamides, hydrophobicity, computer aided drug design*

Calea principală de traversare a membranei gastrointestinale o constituie membrana lipoproteică prin care are loc difuzia substanţei medicamentoase prin liposolubilitate. Difuzia este condiţionată de dimensiunea moleculei, solubilitatea în lichidele biologice, gradul de ionizare, pH-ul mediului şi în cea mai mare măsură de coeficientul de partiţie lipide/apă.

Coeficientul de partiţie (P) este raportul dintre solubilitatea unei substanţe active în faza lipidică şi în apă.[1] Pentru măsurarea sa se urmăreşte "in vitro" repartiţia moleculelor substanţei active între un solvent lipofil şi o soluţie apoasă tampon (de obicei fosfat 0,1 m la pH=7,4) reprezentând plasma. Iniţial a fost folosit ca fază lipidică uleiul de măsline, actualmente fiind utilizaţi alţi solvenţi lipofili: octanolul (pentru modelarea trecerii prin mucoasa intestinală), heptanul (pentru traversarea barierei hematoencefalice), alcoolul etilic, cloroformul, ciclohexanul sau hexanul. Dintre multiplele sisteme s-a adoptat sistemul octanol/apă, care a fost propus în 1977 ca sistem de referinţă întrucât simulează adecvat caracteristicile mediului biologic.

Partiţia substanţei medicamentoase între faza apoasă şi biofază este atât de complicată încât alegerea ca model a sistemului octanol/apă se bazează mai mult pe considerente empirice decât teoretice. Materialul experimental foarte bogat prelucrat până acum dovedeşte însă că sistemul de referinţă octanol/apă poate fi folosit pentru o mare varietate de compuşi organici.

Caracterul hidrofob al medicamentelor este caracterizat în modelul lui Hansch de către logaritmul coeficientului de partiţie (log*P*), determinat în sistemul *n*-octanol/apă sau calculat din constantele fragmentale de hidrofobicitate *p* (în sistemul Hansch) sau *f* (în sistemul Rekker).[2,3,4]

Metoda fragmentală a lui Rekker poate fi implementată pe calculatoare, prin codificarea algoritmului metodei şi utilizând baze de date ce conţin constantele fragmentale de hidrofobicitate. Un astfel de program (soft) este pachetul KOWWIN, Octanol-Water Partition Coefficient Program for MS Windows 3.1, al firmei Syracuse Research Corporation.[5] Folosind acest program, am calculat valorile log*P* pentru o serie de sulfonamide în vederea comparării valorilor obţinute cu cele măsurate în sistemul octanol/apă de către diverşi autori.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

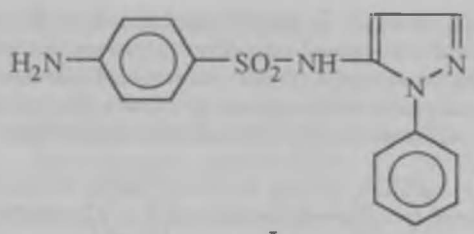
În tabelul I se dau valorile estimate, valorile experimentale şi diferenţa dintre ele pentru 19 sulfonamide bacteriostatice, împreună cu referinţele pentru valorile măsurate.

Disciplina de Industria şi Biotehnologia Medicamentelor, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 17.02.1997
Adresa pentru corespondenţă: Ferencz László, UMF Târgu - Mureş, Disciplina de Industria şi Biotehnologia Medicamentelor, str. Gh Marinescu nr. 38

Tabelul I

Substanța	log*P* Calculat	log*P* Experim.	Diferența (absolută)	Referințe
Sulfadiazină	-0,34	-0,09, -0,24	0,25 0,10	Hansch & Leo, 1985, Sangster, 1994
Sulfafenazol	1,54	1,52	0,02	Hansch & Leo, 1985
Sulfaguanadină	-1,07	-1,22	0,15	Hansch & Leo, 1985
Sulfamerazină	0,21	0,14	0,07	Hansch & Leo, 1985
Sulfametazină	0,76	0,89	0,13	BioByte 1995
Sulfametazol	0,41	0,54	0,13	Hansch & Leo, 1985
Sulfametină (Sulfameter)	-0,26	0,41	0,67	Hansch & Leo, 1985
Sulfametoxipirazină	0,64	0,70	0,06	Hansch & Leo, 1985
Sulfametoxipiridazină	0,20	0,32	0,12	Hansch & Leo, 1985
Sulfamoxol	1,03	-	-	
Sulfanilacetamidă	-0,60	-0,96	0,36	Hansch & Leo, 1985
Sulfanilamidă	-0,55	-0,62	0,07	Hansch et al; 1995
Sulfanililuree	-1,00	-	-	-
Sulfaperină	0,21	0,34	0,13	Sangster 1993
Sulfapiridină	0,53	0,35	0,18	Pomona 1987
Sulfatiazol	0,72	0,05	0,67	Hansch & Leo, 1985
Sulfatiouree	-1,28	-	-	-
Sulfisomidină	0,76	-0,33	0,99	Hansch et al; 1995
Sulfizoxazol	1,03	1,01	0,02	Hansch & Leo, 1985

Modul de calcul, arătat în următoarele două exemple, este redat sub formă originală (fișierele text de ieșire), cu păstrarea notațiilor din limba engleză pentru autenticitate. CAS Num reprezintă numărul de înregistrare al substanței în Indexul de formule al revistei Chemical Abstracts, Exp LogP valoarea experimentală a logaritmului coeficientului de partiție, Log Kow valoarea calculată a logaritmului coeficientului de partiție, SMILES un descriptor liniar al structurii substanțelor studiate.

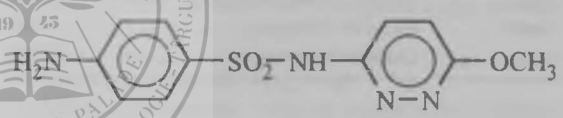


I.

Name: *Sulfaphenazole* [6];
CAS Num: 000526-08-9
SMILES:Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccnn2c3ccccc3
Exp Log P 1,52

Tabelul II

Type	Num	Logkow fragment description	Coeff	Value
Frag	15	Aromatic Carbon	0,2940	4,4100
Frag	2	-N [aliphatic N, one aromatic attach]	-0,9170	-1,8340
Frag	1	-SO2-N [aromatic attach]	-0,2079	-0,2079
Frag	2	Aromatic Nitrogen [5-member ring]	-0,5262	-1,0524
Const		Equation Constant		0,2290
		Log Kow (estimated)		1,5447



II.

Name: *Sulfamethoxypyridazine*[8];
CAS Num: 000080-35-3
SMILES:COc2ccc(NS(=O)(=O)c1ccc(N)cc1)nn2
Exp Log P 0,32

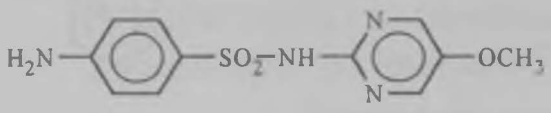
Tabelul III

Type	Num	Logkow Fragment Description	Coeff.	Value
Frag	1	-CH3 [aliphatic carbon]	0,5473	0,5473
Frag	10	Aromatic Carbon	0,2940	2,9400
Frag	2	Aromatic Nitrogen	-0,7324	-1,4648
Frag	2	-N [aliphatic N, one aromatic attach]	-0,9170	-1,8340
Frag	1	-O- [oxygen, one aromatic attach]	-0,4664	-0,4664
Frag	1	-SO2-N [aromatic attach]	-0,2079	-0,2079
Factor	1	Ortho-Alkyloxy(thio) to 1 aromat nitrogen	0,4549	0,4549
Const		Equation Constant		0,2290
		Log Kow (estimated)		0,1981

Se observă că programul sesizează poziția orto a grupării alcoxi de azotul aromatic și aplică

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE GEORGE EMIL PALADE

corecția adecvată. În majoritatea cazurilor valorile calculate corespund valorilor măsurate experimental, cu excepția câtorva structuri. Diferențele cele mai mari s-au înregistrat în cazul *sulfametinei* (III), *sulfisomidinei* (IV) și *sulfatiazolului*(VII).

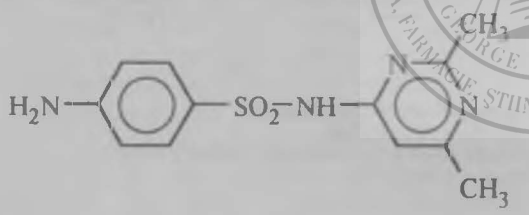


III

Name:*Sulfameter*[6]
CAS Num:000651-06-9
SMILES:c1cc(N)ccc1S(=O)(=O)Nc2ncc(OC)cn2
Exp Log P: 0,41

Tabelul IV

Type	Num	Logkow fragment description	Coeff.	Value
Frag	1	-CH3 [aliphatic carbon]	0,5473	0,5473
Frag	10	Aromatic Carbon	0,2940	2,9400
Frag	2	Aromatic Nitrogen	-0,7324	-1,4648
Frag	2	-N [aliphatic N, one aromatic attach]	-0,9170	-1,8340
Frag	1	-O- [oxygen, one aromatic attach]	-0,4664	-0,4664
Frag	1	-SO2-N [aromatic attach]	-0,2079	-0,2079
Const		Equation Constant		0,2290
		Log Kow (estimated)		-0,2568



IV

Name: *Sulfisomidine*[6]
CAS Num: 000515-64-0
SMILES:c1cc(N)ccc1S(=O)(=O)Nc2nc(C)nc(C)c2
Exp Log P: -0,33

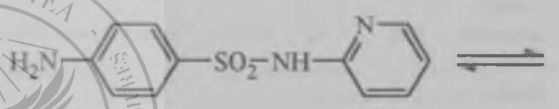
Tabelul V

Type	Num	Logkow fragment description	Coeff.	Value
Frag	2	-CH3 [aliphatic carbon]	0,5473	1,0946
Frag	10	Aromatic Carbon	0,2940	2,9400
Frag	2	Aromatic Nitrogen	-0,7324	-1,4648
Frag	2	-N [aliphatic N, one aromatic attach]	-0,9170	-1,8340
Frag	1	-SO2-N [aromatic attach]	-0,2079	-0,2079
Const		Equation Constant		0,2290
		Log Kow (estimated)		0,7569

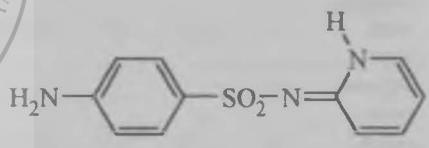
În cazul acestor substanțe programul (programatorul) a considerat ciclurile pirimidinice ca fiind net aromatice. O abordare mai atentă a problemei scoate însă la iveală detalii fine, nesesizate de algoritmul aplicației.

Se știe că derivații simpli ai pirimidinei (substituiți la nucleu cu grupe alchil, aril, halogen și nitro, dar nu cu grupe hidroxil sau amino) au caracter aromatic și se comportă asemănător piridinei. În spectrele RMN, protonii diazinelor au deplasări chimice tipic aromatice (d = 7,09 ÷ 9,15).[7] Caracterul aromatic scade însă dramatic pe măsură ce se introduc grupe OH sau NH_2 în pozițiile 2, 4 și/sau 6.[8] Astfel, acidul barbituric are comportarea unei ureide ciclice a acidului malonic, corespunzând formulei tautomerului lactamic.

În molecula sulfonamidelor heterociclice conținând azot, azotul din heterociclu formează cu atomul N^1 un sistem amidinic[9] care poate exista în două forme tautomere: amino (V) și imino (VI), forma imino având o pondere importantă în cazul derivaților pirimidinici (dovedită cu spectrele IR[9]):

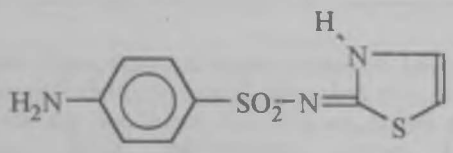


V



VI

În cazul sulfatiazolului (VII) situația este asemănătoare. S-a dovedit, folosind spectrele UV,[9] că în soluție alcoolică sulfatiazolul există aproape în exclusivitate sub formă imino. Grupa sulfanilil, puternic atrăgătoare de electroni, slăbește legătura N^1-H, iar protonul disociat este legat de azotul heteroaromatic, mult mai nucleofil:



VII

Name: *Sulfathiozole*[6]
CAS Num: 000072-14-0
SMILES: c1cc(N)ccc1S(=O)(=O)Nc2nccs2
Exp Log P: 0,05

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ GEORGE EMIL PALADE

Tabelul VI

Type	Num	Logkow fragment description	Coeff.	Value
Frag	9	Aromatic Carbon	0,2940	2,6460
Frag	2	-N [aliphatic N, one aromatic attach]	-0,9170	-1,8340
Frag	1	Aromatic Sulfur	0,4082	0,4082
Frag	1	-SO2-N [aromatic attach]	-0,2079	-0,2079
Frag	1	Aromatic Nitrogen [5-member ring]	-0,5262	-0,5262
Const		Equation Constant		0,2290
		Log Kow (estimated)		0,7151

În consecință, caracterul aromatic al celor trei heterocicluri este mult diminuat și utilizarea în calcul a constantelor fragmentale de hidrofobicitate pentru ciclurile aromatice nu este justificată. Folosind constantele pentru azot și carbon alifatic facem aceeași greșeală, ciclurile nefiind totuși pur alifatice (aliciclice).

CONCLUZII

Folosind metodele aditive pentru calculul logaritmului coeficientului de partiție lipide/apă, o corespondență bună a datelor experimentale cu cele calculate se observă în cazurile în care:

- se cunoaște valoarea log*P* a scheletului molecular,
- se cunosc constantele fragmentale ale tuturor substituenților,
- substituenții de pe schelet nu produc efecte de conjugare sau inductive ori contribuția acestor efecte este cunoscută sau minoră.

Luarea în considerare a tuturor efectelor electronice îngreunează mult calculul coeficienților. Contribuția acestor efecte nu este totdeauna cunoscută, evaluarea lor fiind greoaie și din cauza variației intensității lor de la caz la caz.

Aproximarea coeficienților de partiție se justifică totuși deoarece permit evaluări privind absorbția, eliminarea sau chiar acțiunea biologică pentru substanțe nesintetizate încă.

Computerele ușurează mult calculele, dar este necesară lărgirea bazei de date cu corecții pentru cazuri ca cele prezentate.

BIBLIOGRAFIE

1. Leo A, Hansch C, Etkins D - *Partition coefficients and their uses*, Chem Rev, 1971; 71:525-615
2. Hansch C, Leo A - *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New-York, 1979
3. Rekker RF, Mannhold R - *Calculation of Drug Lipophilicity. The Hydrophobic Fragmental Constant Approach*. VCH Verlagsgesellschaft, mBH, Weinheim, 1992; 33-84
4. Leo A, Jow P, Silipo C, Hansch C - *Calculation of hydrophobic constant (log P) from pi and f constants*. J Med Chem 1975; 18; 865-886
5. ***, KOWWIN, *Octanol-Water Partition Coefficient Program MS Windows 3.1. Syracuse Research Corporation, Merrill Lane, Syracuse*
6. ***, Index Nominum, International Drug Directory Medpharm Scientific. Publ, 1995
7. Avram Margareta - Chimie organică. Ed Academiei RSR, București, 1983:416
8. Nenițescu CD - *Chimie organică*. Ed Didactică și Pedagogică, București, 1980: 730
9. Szász Gy - *Gyógyszerészi kémia*. Medicina könyvkiadó Budapest, 1983; 1098

Frotiul vaginal și importanța sa practică în diagnosticul afecțiunilor din sfera genitală

Marius Cosma Gliga

Referatul începe cu unele noțiuni istorice despre începuturile citologiei și despre descoperirea diagnosticului citologic al aparatului genital feminin de către Papanicolaou și Babeș în anul 1928. Urmează un capitol consacrat bazelor celulare ale diagnosticului citologic, cu precizarea proceselor biofizice și biochimice din timpul preparării frotiurilor. În continuare se precizează aspectele citologice ale diverselor componente celulare vizibile microscopic. Următorul capitol este consacrat metodelor de recoltare și preparare ale frotiurilor, precizându-se și avantajele respectiv dezavantajele coloraților Giemsa și Papanicolaou. Ultimul capitol dezvoltă diagnosticul citologic al afecțiunilor infecțioase-inflamatorii ale tractului genital. Mai detailat sunt prezentate valoarea și limitele diagnosticului citologic în infecția cervicală cu Chlamydia trachomatis. În concluzie, examenul citologic constituie o metodă diagnostică de o deosebită valoare în detectarea timpurie a cancerului de col uterin, respectiv a formelor sale preclinice. Procesele inflamatorii-infecțioase ale aparatului genital inferior pot fi recunoscute cu o precizie mai mare sau mai mică depinzând de agentul etiologic printr-un examen citologic atent. Un caz deosebit îl constituie cervicita cu Chlamydia trachomatis. Valoarea examenului citologic în această boală este deocamdată de selectare a unor cazuri ce trebuie în continuare cercetate prin mijloace mai complexe de diagnostic, deși au fost descrise o serie de modificări citologice fără o specificitate satisfăcătoare.

Cuvinte cheie: citologie, cervix, inflamație, chlamydia

The essay begins with some historical data about the beginnings of the cytology and about the discovery of the cytological diagnosis in female genital tract made by Papanicolaou and Babeș in 1928. Then a chapter about the cellular basis of the cytological diagnosis follows. Next, the cytological aspects of some cellular components which are visible by microscopy are specified. The next chapter is about the methods of harvesting and preparing of the smears, the advantages and disadvantages of the Giemsa and Papanicolaou collorations being also noted. The last chapter dwells upon the cytological diagnosis of the infectious-inflammatory affections of the female genital tract. The cytological diagnosis of the cervical infection with Chlamydia trachomatis is presented in detail. In conclusion, the cytological examination is a very valuable method in diagnosing the early cervical cancer. The infectious-inflammatory processes of the lower genital tract could be recognized more or less precisely by a careful cytologic examination. They also depend on the etiologic agent. The value of this method in the cervicitis caused by Chlamydia trachomatis is for the time being just a means of selection of some cases which should be further examined by more powerful means of diagnosing.

***Key words**: cytology, cervix, inflammation, chlamydia*

Se pare că începuturile citologiei datează din 1838 când Mueller a descris și ilustrat celule desprinse din tumori așa cum le-a observat la microscop. Primele atlase de citologie, concepute de microscopiștii francezi Donné și Leber, au apărut în 1845 urmate în 1847 de un atlas de citologie a ciclului menstrual de Pouchet.[1]

Diagnosticul citologic al aparatului genital feminin a fost introdus aproape simultan în publicații în anul 1928 de Babeș în România și de Papanicolaou în SUA. Babeș și-a prezentat studiile despre cancerul de col uterin la o Conferință a Societății de Ginecologie din București în 1927, iar Papanicolaou a comunicat studiile sale, pe care le începuse încă din 1925, la o Conferință din Battle Creek, Michigan în 1928.

Aceste studii nu au avut însă un impact clinic major așa cum au avut rezultatele despre detectarea cancerului uterin ale lui Papanicolaou și Traut publicate în 1940. Clasificarea frotiurilor după Papanicolaou a fost mult controversată după publicarea sa. Totuși, acum, după mai mult

Clinica de Ginecologie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 17. 02. 1997
Adresa pentru corespondență: Marius Gliga Cosma, Clinica de Ginecologie II, Târgu - Mureș

de cinci decenii de la publicarea atlasului scris de Papanicolaou, se poate afirma că frotiul Papanicolaou este unul dintre cele mai eficiente instrumente de sănătate publică alături de unele vaccinuri împotriva unor virusuri (poliomielită, variolă etc).[1]

STUDIUL CELULEI

Cu un diametru de 10-20μ, o celulă animală tipică este de aproape cinci ori mai mică decât cea mai mică particulă observabilă cu ochiul liber. Sub microscop o singură celulă oferă citologului o imagine foarte complexă. Esențial este faptul că o structură tridimensională este vizualizată bidimensional. Datorită unor circumstanțe favorabile în cursul preparării se poate observa cel mai larg profil al celulei. Astfel, folosindu-se de una din caracteristicile cele mai importante ale colorației Papanicolaou și anume transparența, citologul este capabil să vadă prin celulă și să observe, cu rezoluția microscopului respectiv, orice este colorat. Această circumstanță norocoasă este rezultatul efectului tensiunii superficiale a apei asupra preparării.

Amestecul de apă și alcool înlocuiește apa celulară care constituie aproximativ 80% din substanța celulei. În cursul acestei înlocuiri cele mai multe proteine celulare sunt denaturate ireversibil. În diagnosticul citologic acest proces poartă denumirea de fixare. Cu toate că proteinele celulare sunt denaturate, structurile celulare nu se distrug, o anumită rigiditate a structurilor celulare deshidratate, spongioase, persistă, rezistând la presiunea tensiunii de suprafață. În afară de stabilizarea macromoleculelor, fixarea mai produce și permeabilizarea celulelor pentru coloranți.

Suprafața celulară. Celulele scuamoase mature din frotiurile cervicale apar cu limite celulare nete. Cu cât mai puțin matură este o celulă scuamoasă, cu atât mai puțin elaborat va fi sistemul de microcreste precum și specializarea periferiei celulare. În celulele parabazale această trăsătură este doar foarte puțin exprimată. De asemenea, în celulele maligne scuamoase, sistemul microcrestelor și periferia citoplasmatică sunt foarte greu vizibile sau inexistente. Displaziile arată modele aberante sau reduse ale acestor structuri.

Între celulele superficiale și cele intermediare apare o delimitare netă dată de citoplasma periferică, ca un semn de maturitate. Absența acestei trăsături în celulele displazice sugerează imaturitate. În carcinomul in situ se observă celule care sunt așa de apropiate încât limitele celulare (membranele celulare respective) nu sunt vizibile cu microscopul optic. Astfel, acestea dau impresia unui sincițiu sau a unei mase celulare continue.[1]

Filamentele citoplasmatice. Cele mai mici dintre ele sunt *microtrabeculele* descoperite recent de K.R.Porter. Ele formează nivelul cel mai jos al structurii citoplasmatice, atingând și învelind orice organit celular și având un diametru de 1-1,5 nm. Una din cele mai răspândite proteine din organismul uman o constituie *keratina*. Molecula keratinei se aglutinează și formează o structură tubulară - *tonofilamentele* - cu diametrul de 7-8 nm. Gradul de polimerizare al unității de bază este diferit în cele mai multe țesuturi, modificându-se semnificativ de la straturile celulare bazale la cele superficiale.

Citologii se vor întâlni cu keratina din celulele scuamoase. Diferențele tinctoriale în colorare sunt reflectarea gradului de polimerizare și agregare a tonofilamentelor - moleculelor de keratină.

Mitocondriile. Colorația Papanicolaou nu permite vizualizarea mitocondriilor, dar hematoxilina ferică (Regaud) sau acidul fucsinic (Altmann) permit acest lucru. Citologul poate detecta resturi polimerizate ale mitocondriilor ca pete brune de lipofucsină în citoplasma celulelor scuamoase aflate sub influența unor nivele crescute de estrogeni.

Lizozomii. Citologul observă efectele lizozomilor sub forma binecunoscutei citolize. Dacă dintr-un motiv sau altul celulele conținând lizozomi sunt lezate, de exemplu de bacterii, lizozomii din celulele respective se pot rupe împrăștiindu-și enzimele hidrolitice care atacă alte celule. În acest proces sunt atrase leucocitele și histiocitele/ macrofagele a căror prezență tinde să accelereze procesul care inițial a fost îndreptat împotriva bacteriilor invadatoare. Lizozomii pot fi identificați în celulele vii prin preluarea rapidă a colorantului acridină-oranj și ulterior se observă strălucirea portocalie sub un microscop cu fluorescență. Lizozomii sunt principala cauză a diagnosticelor greu de interpretat - degenerare celulară și necroză - care fac dificilă interpretarea oricăror frotiuri.

Nucleul. Relativa libertate de mișcare a fibrelor cromatiniene în spațiul nuclear explică multe dintre observațiile citologice făcute asupra cromatinei. Aspectul de cromatină granulară sau cromocentrii implică grade variabile de aglutinare a fibrelor cromatinei. Dacă fibrele se aglutinează în noduri etanșe, atunci alte spații ale nucleului vor fi fără cromatină, fapt detectat de citolog ca goluri cromatiniene. În infecțiile virale apar modificări fundamentale în proprietățile fizice și chimice ale cromatinei determinând aspectul de nucleu sticlos.

Fibrele de cromatină se condensează în mod natural în cromozomi când celula se divide.

Citologul observă frecvent natura fibrilară a cromatinei sub forma unor benzi și dungi albastre la colorația cu hematoxilină care provin din leucocitele polimorfonucleare sau din alte celule.

Forma nucleului este în general rotundă sau ovalară. Aceasta ar presupune distribuția regulată a cromozomilor în interiorul nucleului. Totuși,

prin adiția cromozomilor deseori prin mecanismul nondisjuncției, această distribuție este deranjată rezultând o formă nucleară neregulată. Un astfel de aspect este observat de cele mai multe ori în diverse stadii de malignitate ale celulei. În cancer apare o activare anormală a unor gene situate adânc în nucleu și poate apare necesitatea a unui schimb metabolic rapid cu citoplasma. Membrana nucleară răspunde acestei necesități prin apariția unor invaginații adânci care determină o formă neregulată a nucleului - semn de recunoaștere citologică a unei celule maligne.[1,2]

În colorația Papanicolaou cantitatea de hematoxilină preluată de nucleu, deci intensitatea colorației nucleare, este direct proporțională cu cantitatea de cromatină respectiv de ADN.

Hipercromazia, colorația mai intensă a nucleului, poate apare dacă cantitatea de ADN crește prin creșterea celulară sau prin cromozomi adăugați anormal. De asemenea, dacă cromatina (ADN) este constantă pentru un anumit nucleu, atunci hipercromazia apare dacă nucleul se micșorează. Se produce o colorare mai intensă a nucleului la tranziția de la o celulă intermediară la una superficială. În schimb, mărirea în volum a nucleului produce distribuția cromatinei într-un volum mai mare; astfel nucleul apare mai palid. Colorația nucleului mai este influențată și de legea lui Beer care stipulează că dacă se dublează cantitatea de colorant, atunci abilitatea luminii de a pătrunde prin nucleul respectiv este redusă la jumătate, deci nucleul apare mai întunecat, fiind valabil și reversul, adică nucleul este mai palid colorat dacă cantitatea de colorant este redusă. În plus, mai pot avea un rol în colorarea nucleului și anumite modificări în compoziția chimică a cromatinei.

Din punct de vedere citologic, nucleolul poate fi văzut la microscopul cu contrast de fază ca un corpuscul nuclear evident. El are una din cele mai ridicate concentrații de substanță uscată dintre toate organitele celulare, 40-85%, fiind acidofil sau bazofil cu anumite colorații. Bazofilia este datorată concentrației ridicate de ARN. Din păcate nu există o colorație specifică pentru nucleol. Câteodată nucleolul este atașat membranei nucleare printr-o punte îngustă care poate fi observată la microscopul optic.

TEHNICI DE RECOLTARE ȘI PREPARARE A FROTIURILOR

A. Recoltarea

Fundul de sac vaginal lateral. Un frotiu separat din această zonă ar trebui să intre în rutina examinărilor citologice. Pe lângă valoarea lor în detectarea proceselor maligne, aceste frotiuri pot furniza informații asupra statusului hormonal al pacientei ca și asupra unei posibile inflamații vaginale. De asemenea, ele pot servi la clasificarea caracteristicilor microbiologice vaginale, iar dacă sunt preparate corect la detectarea citologică a adenozei și a cancerului cu celule clare.

Frotiurile din această zonă sunt colectate de obicei prin frecarea cu o lamă de lemn. În unele condiții cum ar fi atrofia senilă se va obține material foarte puțin, care în cazul folosirii unei spatule uscate din lemn va fi absorbit de aceasta.

Pentru a evita acest fapt se va umezi spatula din lemn sau se va folosi o spatulă din plastic, aceasta din urmă fiind însă mai abrazivă decât spatula din lemn umezită. Recoltarea frotiurilor de pe mănușa ginecologului nu este recomandată deoarece astfel nu se obțin frotiuri specifice pentru fundul de sac vaginal lateral.

Fundul de sac vaginal posterior. Frotiurile recoltate de aici pot fi folosite la evaluări hormonale însă cu mai puțină exactitate decât cele recoltate din fundul de sac vaginal lateral deoarece celulele recoltate s-au exfoliat de o anumită perioadă de timp - efectul de *pool*. De asemenea, frotiurile pot fi contaminate cu celule din ectocervix, endocervix, cavitatea uterină sau detritusuri celulare.

Dezavantajul frotiurilor din fundul de sac vaginal posterior pentru evaluări hormonale este un avantaj pentru screeningul de masă al cancerului genital deoarece celulele de aici provin din aproape toate porțiunile tractului reproductiv feminin. Totuși, mulți autori au semnalat numeroase dezavantaje ale folosirii acestui tip de frotiu ca singur mijloc de detectare a cancerului, rămânând o mulțime de leziuni ectocervicale, endocervicale și intrauterine nedetectate.

Recoltarea se poate face cu o spatulă de lemn sau de plastic, cu o pipetă aspirativă sau de pe lama posterioară a speculului vaginal. Folosirea unui anumit instrument se va face în funcție de condițiile anatomice și de preferința ginecologului.

Ectocervixul. Frotiul ectocervical este de obicei folosit pentru screeningul cancerului de col uterin, trebuind să fie recoltat la fiecare examinare citologică. Recoltarea se poate face cu o spatulă de lemn, cu spatula Ayre (sau una din modificările acesteia)[3] sau pur și simplu cu un burete prins cu o pensă Pean. Spatula trebuie să fie rotită 360° în jurul ectocervixului, timp în care ea se va menține în contact strâns cu suprafața ectocervicală. Cele mai multe atipii celulare se găsesc la nivelul zonei de transformare sau la marginea "eroziunilor". Vizualizarea ectocervixului este necesară ori de câte ori este posibil. Pentru a obține rezultate optime este bine să se recolteze separat frotiuri pentru ecto- și endocervix.

Endocervixul. Frotiul endocervical poate fi recoltat cu o spatulă Ayre, cu un tampon de bumbac preumezit, cu peria specială Cytobrush-Medscand.[3] Prepararea frotiului endocervical se va face după îndepărtarea mucusului cervical aflat în exces. Aceste frotiuri sunt utile în detectarea leziunilor endocervicale și intrauterine inflamatorii.

B. Prepararea

În privința numărului de frotiuri există o mare varietate de păreri. Unii preferă trei frotiuri: vaginal, ectocervical și endocervical. Alții recomandă împărțirea lamei în trei porțiuni pentru fiecare segment, în timp ce în unele servicii se face un amestec voit al materialului endo- și ectocervical (frotiul rapid al lui Frost).[4]

După recoltare și întinderea pe lama de sticlă frotiul trebuie fixat imediat pentru coloratia Papanicolaou sau hematoxilină-eozină cu o soluție alcoolică (amestec egal de alcool și eter sau mai nou cu spray-uri ce conțin 95 % alcool etilic și 5 % polietilenglicol) sau fixare prin uscare la temperatura camerei pentru coloratia May-Grünwald-Giemsa. În cazul fixării cu spray-uri, un pas important înainte de colorare este îndepărtarea peliculei de polietilenglicol prin punerea lamei în băi succesive de alcool 95% sau isopropanol 80%.

Se poate utiliza și metoda clasică prin fixarea în etanol 95% sau isopropanol timp de 15-20 de minute. După unii autori metoda cea mai bună de fixare pentru preparate citologice este cea cu 95% metanol.[1,5]

C. Colorarea

După mulți autori metoda cea mai bună de coloratie este metoda Papanicolaou. Acești autori aduc o serie de critici celorlalte metode, după cum urmează:

- Coloratia hematoxilină-eozină ar fi inadecvată în evidențierea diferențierii celulare. De asemenea, mulți autori nu recomandă utilizarea tehnicilor de fluorescență și contrast de fază pe material nefixat și necolorat.

Dacă s-au folosit fixatoare cu peliculă, aceasta trebuie îndepărtată înainte de colorare prin scufundarea lamei în două băi succesive de etanol 95%.

- Coloratia Papanicolaou variază de la un laborator la altul. Unele laboratoare folosesc metoda regresivă, în timp ce altele folosesc metoda progresivă. Prin metoda regresivă lama este intenționat supracolorată cu hematoxilină, excesul de hematoxilină fiind apoi îndepărtat într-o soluție diluată de acid clorhidric urmată de băi succesive de apă. Cu tehnica progresivă, lama este scufundată în hematoxilină doar atât cât este necesar ca să se obțină coloratia nucleară dorită.

Totuși autorii germani recomandă pentru diagnosticul citologic de rutină coloratia May-Grünwald-Giemsa. Unul din avantajele ei constă în faptul că fixarea prin uscare elimină unele erori posibile la fixarea cu alcool. Pe de altă parte, coloratia Giemsa oferă un contrast mai mare decât coloratia Papanicolaou sau hematoxilină-eozină. Alt avantaj este recunoașterea și diferențierea mai ușoară prin coloratia Giemsa a celulelor limfatice. Unul din dezavantajele importante ale coloratiei Giemsa este dificila comparare cu preparatele histologice deoarece celulele de pe frotiurile astfel colorate sunt mai mari și au o structură cromatinică diferită.[6]

Mai jos va fi descrisă succint tehnica coloratiei May-Grünwald-Giemsa:

1. Soluție May-Grünwald 2-3 minute;
2. Clătire cu apă distilată;
3. Soluție Giemsa (1 ml soluție Giemsa la 10 ml apă distilată) 6-10-30 minute;
4. Clătire cu apă distilată;
5. Uscare la aer;
6. Xylol.

DIAGNOSTICUL CITOLOGIC AL REACȚIILOR INFLAMATORII ȘI INFECȚIILOR CERVICO-VAGINALE

Bacilii Doderlein

Termenul de bacili Döderlein cuprinde un grup heterogen de bacili. Miravete a izolat 71 de tipuri de lactobacili din secreția vaginală acidă și a găsit că 69% dintre aceștia erau Lactobacillus acidophilus.

Enzimele bacililor Döderlein induc distrucția peptolitică a celulelor epiteliale intermediare care conțin glicogen. Această citoliză bacteriană începe cu citoplasma. Astfel, frotiurile sunt populate cu detritusuri celulare, nuclei liberi și bacili Döderlein.

Condițiile hormonale în care apare citoliza bacteriană sunt acelea în care celulele intermediare reprezintă tipul principal celular ca sarcina, faza luteală a ciclului menstrual, postmenopauza, premenarha, anumite tratamente hormonale (androgeni și progesteron, derivați de progesteron, administrare îndelungată de estrogeni sau combinații estroprogestative).[1]

Coci

Cocii sau bacteriile cocoide determină modificări ale frotiului vaginal în sensul modificării reacției de colorare (pseudoeozinofilia) și o creștere

ușoară a picnozei nucleare (pseudopicnoză). Bacteriile cocoide sunt frecvent observate în prezența Trichomonasului sau a leptothrixului .

Observatorul atent poate să identifice perechi sau mănunchiuri de coci cu formă de boabă de fasole în citoplasma leucocitelor polimorfonucleare.

Diagnosticul microscopic al endocervicitei gonococice se poate face doar în proporție de 50% atunci când se fac recoltări și din celelalte repere unde este prezent gonococul (uretră, glandele Skene și Bartholin, criptele rectale) mai ales în cazurile de infecție recentă, în infecția cronică efectul local al IgA reducând mult numărul germenilor.

Mycoplasma hominis

A fost izolată într-un număr de cazuri în care bacteriile cocoide au determinat un aspect murdar al frotiului. Lactobacilii sau Haemophillus vaginalis pot produce și ei un aspect murdar al frotiului, dar aceștia datorită aspectului de vergea pot fi deosebiți cu un obiectiv corespunzător de mediul cocoid al Mycoplasmei.

Gardnerella vaginalis

Gardnerella sau Haemophillus vaginalis este o entitate distinctă care poate cauza vaginită și poate fi identificată dacă pe frotiul vaginal se observă anumite celule specifice - "clue cells". Acestea sunt celule epiteliale acoperite cu bacili mici aderenți, plasați uniform, dând celulei un aspect granulat; unele celule sunt doar partial interesate. S-a demonstrat că dacă sunt prezente pe frotiu aceste celule infecția cu H. vaginalis este confirmată prin culturi (mediul Casman) în 97% din cazuri.

Pe frotiul pacientelor infectate cu G. vaginalis se observă lipsa lactobacililor și un fundal format din multe "bețișoare" mici; acest ultim aspect este caracteristic, fiind un criteriu adițional de diagnostic. S-au notat și unele modificări inflamatorii nespecifice. Dacă este prezentă și o infecție concomitentă cu Trichomonas atunci scade mult acuratețea diagnosticului citologic.

Leptothrix

Acestea sunt microorganisme bacteriale subțiri, segmentate, care se pot ramifica, dar care nu formează spori. În vagin se pot întâlni două tipuri de leptothrix: tipul Lactobacillus și tipul Actinomyces. Ultimul poate fi identificat pe frotiuri prin diametrul mai mare al filamentelor sale comparativ cu altele și prin ramificarea filamentelor.

Leptothrix (Lactobacillus) poate fi identificat doar prin culturi și prin caracteristicile sale biochimice deoarece morfologic nu este distinct față de bacilii Doderlein, de unele specii ale genului Corynebacterium sau de unele specii ale genului Listeria.

În general leptothrixul se asociază cu alți germeni ca bacterii cocoide, fungi, G. vaginalis, Trichomonas, cazuri în care se găsesc pe frotiu modificări inflamatorii. Rareori este asociat doar cu bacilii Doderlein, caz în care nu apar modificări citologice inflamatorii.

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis este un germene obligatoriu intracelular care depinde din punct de vedere nutrițional și energetic de celula gazdă - infectată. Cea mai frecventă localizare genitală a acestui germene este colul uterin (endocervixul și zona tranzițională) unde provoacă o cervicită de multe ori asimptomatică.

Diagnosticul acestei infecții este realizat prin mai multe metode: cultivarea pe medii specifice (HeLa 229 și McCoy), metode cu anticorpi monoclonali marcați cu fluoresceină, metode ce folosesc anticorpi monoclonali legați de o enzimă, metode serologice pentru determinarea IgG sau IgM.[7,8,9,10]

Diagnosticul citologic al infecției și valoarea sunt încă subiecte controversat. Totuși au fost descrise unele modificări citologice. Celulele infectate au modificări intracelulare sub forma unor corpușculi cocoizi, fini, eozinofili. Acest stadiu inițial este urmat de organizarea, localizarea și transformarea acestor particule în vacuole fine sau incluzii care tind să se coloreze cianofilic. Incluziile chlamydiene sunt în general uniforme ca mărime, au limite distincte, condensare centrală și distribuție perinucleară, ele trebuind să fie deosebite de alte vacuole degenerative, secreții sau acumulări de fluide în interiorul celulelor.[11,12] De asemenea, prezența în număr mare a polimorfonuclearelor (5-10 pe un câmp microscopic) ar putea sugera prezența infecției cervicale chlamydiene. Au fost identificate celule metaplastice endocervicale cu citoplasmă fin vacuolară care au fost corelate cu prezența culturilor pozitive,[11] dar alți autori au nu au găsit aceste corelații, în studiul lor fiind un singur caz cu semne citologice sugerând infecția chlamydiană care s-a confirmat prin teste de imunofluorescență.[13] Celulele infectate cu Chlamydia trachomatis sunt deseori catalogate drept atipice.[14] Aceste celule apar izolate sau în grupuri mici, cu limite distincte. Ele sunt în general celule columnare sau metaplastice. Nucleii sunt măriți, hipercromatici, cu cromatina distribuită uniform, sugerând procese de creștere celulară sau reparative. Nucleolii sunt rari și greu evidențiabili.

Trichomonas vaginalis

Trichomonas vaginalis poate fi direct diagnosticat pe frotiuri. Unele paciente infectate cu Trichomonas nu prezintă modificări inflamatorii, prezentând un "frotiu curat". În alte cazuri de trichomoniază se observă halou perinuclear, mărirea nucleului, multinucleaţie, degenerescenţă cromatiniană, policromazia citoplasmei.

De multe ori Trichomonasul nu este diagnosticat datorită pierderii flagelului în timpul fixării şi colorării. Pe de altă parte, leucocite degenerate, fragmente celulare, celule parabazale cu carioliză şi picături granulate de mucus în frotiuri atrofice pot fi cauze de diagnostic fals pozitiv de trichomoniază.

Fungi

După Kearns şi Gray, 80% din cazurile de vulvo-vaginite micotice sunt cauzate de Candida albicans, 8% de Torulopsis glabrata, iar restul de alte specii de fungi, rezultate similare fiind comunicate şi de Siapco şi colab.[15] Identificarea specifică a fungilor prin frotiul vaginal nu este posibilă. Totuşi, prezenţa celulelor micotice, a celulelor micotice înmugurite, a pseudomicelilor sau elementelor miceliale sunt elemente suficiente pentru un diagnostic prezumptiv de infecţie micotică. Mai mult de 50% din frotiurile vaginale recoltate de la paciente infectate cu fungi prezintă halou perinuclear, vacuolizare a citoplasmei şi aglomerare cromatiniană, leucocite degenerate.

Virusuri

Infecţiile cervico-vaginale virale sunt provocate de herpes virus simplex (HVS), papylomavirus (PAV), herpes zoster, polyomavirus, Verruca vulgaris, Molluscum contagiosum şi altele. Aceşti virusi produc modificări citologice datorate prezenţei lor intracelulare.

HVS este de două tipuri din care HVS-2 este întâlnit în 90% din infecţiile genitale, iar HVS-1 doar în 10%. În infecţia genitală herpetică sunt prezente anumite modificări citologice specifice, iniţial aglomerarea grosieră şi granularea materialului cromatinian, vacuolele mici intranucleare apărând mai târziu. Pe măsură ce infecţia progresează, apare marginaţia cromatinei, formarea unor sincitii şi a unor grupuri celulare multinucleate prin alipirea celulelor afectate. Stadiul final al infecţiei este caracterizat prin fragmentarea parţială sau totală a nucleilor (cariorhexis), urmată de carioliza completă rezultând un aspect de agregate citoplasmatice amfofile. Caracteristicile citologice ale infecţiei cu herpes zoster sunt similare cu cele ale HVS.

Modificările citologice în cazul infecţiilor cervico-vaginale cu PAV constau în apariţia unor celule anucleate, apariţia celulelor superficiale, intermediare sau parabazale cu koilocitoză, nuclei măriţi, cariorhexis.[16]

Inflamaţia - modificări citologice

Pe lângă identificarea - directă sau indirectă - a agenţilor cauzali, frotiul cervico-vaginal permite determinarea sediului şi tipului de reacţie inflamatorie.

O reacţie inflamatorie acută este caracterizată de prezenţa în număr mare a leucocitelor bine prezervate şi a celulelor epiteliale de diverse grade de maturitate cu modificări inflamatorii. Dacă leziunea este localizată, atunci aceste modificări sunt prezente doar în porţiunea respectivă a frotiului.

Inflamaţia cronică a colului uterin se observă deseori la examenul clinic ginecologic. În cervicita cronică limfocitară apare o infiltraţie localizată limfocitară a stromei cervicale. Pe frotiuri se observă limfocite mature şi imature, plasmocite şi reticulocite. Exudatele inflamatorii conţinând în principal histiocite sau plasmocite sunt asociate cu inflamaţia cronică. Acestea pot îngreuna evaluarea frotiurilor.

Inflamaţia induce modificări ale celulelor epiteliale. Modificările citoplasmatice sunt vacuolizarea, intensitatea scăzută a colorării, policromazia, haloul perinuclear, forma neregulată. Modificările nucleare cuprind binucleaţia sau multinucleaţia, vacuolizarea, condensarea cromatinei, cariopicnoza şi cariorhexisul.

Examenul citologic constituie o metodă diagnostică de o deosebită valoare în detectarea timpurie a cancerului de col uterin, respectiv a formelor sale preclinice. De asemenea, procesele inflamatorii-infecţioase ale aparatului genital inferior - vulvă, vagin şi col uterin - pot fi recunoscute, cu o precizie mai mare sau mai mică depinzând de agentul etiologic, printr-un examen citologic atent. Un caz deosebit îl constituie cervicita cu Chlamydia trachomatis care, datorită sărăciei simptomelor, semnelor obiective şi datorită complexităţii mijloacelor precise de diagnostic, este o provocare pentru citolog. Din studiul literaturii de specialitate ca şi din experienţa clinică, se pare că diagnosticul citologic al cervicitei chlamydiene este încă un ţel neîmplinit. Valoarea examenului citologic în această boală este deocamdată de selectare a unor cazuri ce trebuie în continuare cercetate prin mijloace mai complexe de diagnostic. Totuşi, rămân încă de precizat criteriile citologice de probabilitate, de dorit cu un grad cât mai mare de specificitate şi sensibilitate, ale prezenţei infecţiei cervicale cu Chlamydia trachomatis.

BIBLIOGRAFIE

1 Wied Gl, Keebler Cm, Koss Lg et al - *Compendium on diagnostic cytology*, Tutorials of Cytology, Chicago, Illinois, USA, 1992

2 Bibbo M - *Comprehensive cytopathology*, WB Saunders, Philadelphia, 1991

3 Boon M, et al - *Consequences of the introduction of combined spatula and Cytobrush sampling for cervical cytology*, Acta Cytol, 1986; 30:264

4 Frost Jk - *Concepts basic to general cytopathology*, Johns Hopkins Press, Baltimore, 1972

5 Keebler Cm, Somrak Tm - *The Manual of Cytotechnology*, Chicago, American Society of Clinical Pathologists Press, 1992

6 Droese M - *Aspirationszytologie der Schilddrüse*, FK Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1995

7 Fonseca K, Megran Dw, Anand Cm - *Detection of Chlamydia trachomatis antigen by enzyme immunoassay: importance of confirmatory testing*, J Clin Pathol, 1995; 48:214-217

8 Lee Hh, Chernesky Ma, Schachter J et al - *Diagnosis of Chlamydia trachomatis genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine*, Lancet, 1995; 345:213-216

9 Olsen Ma, Sambol Ar - *Confirmation of positive results for Chlamydial antigen by the Chlamydiazyme assay: value of repeated testing and a blocking antibody assay*, J Clin Microbiol, 1993; 28:2473-2476

10 Schachter J - *Chlamydial infection: the cost and efficacy of diagnostic testing*, Lab Management, 1986; 10:17

11 Gupta Pk - *Microbiology, inflammation and viral infections*, in Comprehensive Cytopathology, M Bibbo Philadelphia, WB Saunders, 1991

12 Pandit Aa, Klhilnani Ph, Powar Hs, Mali Bn, Joshi Jf, Krishna U - *Value of Papanicolaou smear in detection of Chlamydia trachomatis infection*, Diagn Cytopathol, 1993; 9:164-167

13 Caudill Jl, Humphrey Sk, Goellner Jr - *Cervicovaginal cytology and the diagnosis of chlamydia trachomatis: A comparison with immunofluorescent results*, Diagn Cytopathol, 1994; vol 11, no 1

14 Carr Mc, Hanna L, Jawetz E - *Chlamydiae, cervicitis, and abnormal cervical smears*, Obstetr Gynecol, 1979; 53:27

15 Siapco Bj, Kaplan Bj, Bernstein Gs, Moyer Dl - *Cytodiagnosis of Candida organisms in cervical smears*, Acta Cytol, 1986; 30:477

16 Koos L - *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*, third edition, JB Lippincott, Philadelphia, 1979

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
GEORGE EMIL PALADE
19 45

Intoleranţa la proteinele laptelui de vacă

Horváth Adrienne, Pap Zoltán

Scopul acestui articol este acela al prezentării intoleranţei la laptele de vacă datorită incidenţei foarte scăzute a acesteia în activitatea noastră clinică. După prezentarea aspectelor patogenice ale intoleranţei la proteinele laptelui de vacă, se accentuează manifestările clinice, criteriile de diagnostic şi principiile de tratament.

Cuvinte cheie: intoleranţă, proteinele laptelui de vacă

The aim of this paper is to present the cow's milk protein intolerance disease, because of its very low incidence in our clinical practice. After the presentation of the pathogenesis of the cow's milk protein intolerance, emphasis is laid upon the clinical manifestations, diagnostic criteria and treatment principles.

***Key words**: cow's milk protein intolerance*

Scopul lucrării este prezentarea intoleranţei la proteinele laptelui de vacă, bazată pe recunoaşterea faptului că acest diagnostic este "inexistent" în statisticile Clinicilor de Pediatrie II-III în perioada ultimilor 5 ani, boala probabil ascunzându-se sub alte diagnostice care derivă din simptomatologia variată a bolii. Având o incidenţă de 2-7%, avem anual în jur de 30 de cazuri nediagnosticate, raportat la 1500 de internări.

Intoleranţele alimentare, des întâlnite în practica medicală, reprezintă totalitatea reacţiilor adverse date de unele alimente sau componente alimentare - proteine, carbohidraţi, lipide, aditivi - la pacienţii predispuşi.

Societatea Europeană de Alergologie a recomandat denumirea de „reacţii adverse" pentru toate semnele şi simptomele produse de alimente.[1] Reacţiile adverse la alimente pot fi de 2 feluri (Figura 1):

1. Reacţii toxice cauzate de toxine sau substanţe toxice prezente în aliment;
2. Reacţii non-toxice, care se împart în 2 categorii:
   a. imunologice (alergii alimentare);
   b. non-imunologice (intoleranţe alimentare)

Reacţiile mediate imun pot fi de tipul I (mediate de IgE), acestea fiind adevăratele alergii alimentare cu patomecanism imun, sau pot fi mediate de alte mecanisme imune (reacţiile imune de tip III- IV).

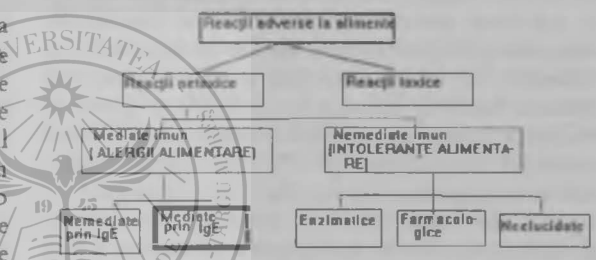


Figura 1. Clasificarea reacţiilor adverse alimentare

Reacţiile neimunologice (intoleranţele alimentare) pot fi de natură enzimatică, farmacologică sau prin alte mecanisme. Cea mai răspândită formă enzimatică este reprezentată de intoleranţa la lactoză, iar dintre cele farmacologice se pot aminti unele amine biologice prezente în cantitate mică în unele alimente, care pot provoca semne clinice, de ex. fenil- etil- amina din ciocolată, histamina din salam, şuncă, tiramina din caşcaval.

Prin studii multicentrice s-a stabilit etiologia alimentară a unor boli. De exemplu, 2-6% din cazurile de astm bronşic infantil, 33% din cazurile de dermatită atopică, de asemenea 1-5% din urticariile cronice şi 35% din şocurile anafilactice sunt cauzate de alergene alimentare.[2]

DEFINIŢIE

Prin intoleranţă la proteinele laptelui de vacă (IPLV) înţelegem reacţia imunologică apărută la proteinele laptelui de vacă, acompaniată de semne clinice caracteristice.

Dacă primele date despre folosirea laptelui de vacă în alimentaţia sugarului provin din a doua

Clinica de Pediatrie II, Universitatea de Medicină şi Farmacie din Târgu-Mureş
Primit la redacţie: 19.09.1997
Adresa pentru corespondenţă: Adrienne Horvath, str. Avram Iancu nr. 49/2, 4300 Târgu-Mureş

jumătate a secolului al XVIII-lea, primele date despre intoleranța la laptele de vacă datează din prima parte a secolului XX, boala fiind considerată încă rară în anii 1940-50, recunoscându-se numai cazurile severe de boală.[3]

Etiologia este reprezentată de diferitele proteine din compoziția laptelui de vacă. Astfel, caseina, componenta majoră (80%) a laptelui de vacă este responsabilă de simptomele alergice provocate într-un procent de 43%, beta-lactoglobulina (9%) în 82%, alfa - lactoalbumina (4%) în 41%, imunoglobulina bovină (2%) în 27%.[4]

Patogeneza bolii este dată de diferitele reacții imunologice. Reacția imunologică cea mai frecvent întâlnită este de tipul I mediat prin IgE, care provoacă reacția anafilactică și majoritatea semnelor tegumentare și respiratorii. În ser găsim creșterea IgE-ului specific (test RAST pozitiv), iar testele cutanate alergice sunt de obicei pozitive.[5] În reacția imună de tip imediat se pune în evidență o activitate crescută a eozinofilelor. Proteinele cationice prezente în granulațiile eozinofilelor și eliberate cu ocazia activării acestora provoacă leziune tisulară. În cazurile de IPLV se pune în evidență creșterea nivelului seric al proteinei cationice eozinofile (ECP) care scade după eliminarea laptelui de vacă din dietă. În alergiile la laptele de vacă care se prezintă cu semne gastrointestinale, în patogeneza cărora iau parte alte reacții imunologice decât tipul I, nivelul ECP rămâne nemodificat. Este importantă sublinierea faptului că prezența anticorpilor de tip IgG anti-lapte de vacă nu atestă prezența bolii. Prezența anticorpilor de tip IgG apare și la copii sănătoși, ea reprezentând simplul fapt că aceștia consumă lapte de vacă. Studiile au arătat că în serul bolnavilor de IPLV nivelul anticorpilor anti-lapte de tip IgG nu este mai ridicat decât la martori.[6]

Semnele gastrointestinale sunt provocate de reacția imună de tip întârziat (IV), mediată celular, atestată și de creșterea eliminării limfokinelor. Studiile recente au arătat că factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa) crește permeabilitatea intestinală, crescând în consecință absorbția proteinelor străine, ce amplifică reacția imună patologică.

Laptele matern are un efect favorabil în prevenirea IPLV pentru că favorizează maturarea barierei intestinale, scade introducerea proteinelor străine, iar conținutul în IgA secretor apără intestinul de factorii infecțioși în urma cărora scad episoadele asociate cu lezarea mucoasei intestinale care ar favoriza absorbția proteinelor străine (de ex. în cazul alimentației mixte).[7] Conținutul mare în IgAs și în mai mică măsură în IgMs a secreției intestinale are rol în neutralizarea antigenelor ajunse în intestin, fenomen cunoscut sub numele de imunoexcluzie. IgA-ul secretor nu leagă complement, deci nu induce reacție inflamatorie. Limfocitele B specifice, precursoarele plasmocitelor secretoare de IgA, se găsesc în lamina propria din intestinul subțire. Activarea precursorilor plasmocitari necesită o a doua stimulare antigenică specifică. În această activare au rol celulele T helper CD4+ din lamina propria care secretă limfokine. Pe baza tipului de limfokină secretat, limfocitele T helper se împart în 2 categorii: celulele T helper 1 (Th 1) secretă în special interferon alfa, interleukină 2 și factor de necroză tumorală alfa și activează în primul rând acele celule B care se vor transforma în plasmocite secretoare de IgA și IgG. Celulele T helper 2 (Th 2) sunt caracterizate de elaborarea interleukinelor 4, 5, 6, 10, 13 care activează precursorii plasmocitelor IgE, având rol în declanșarea fenomenelor alergice/atopice. În mucoasa intestinală a subiecților sănătoși se poate pune în evidență un profil citokinic caracteristic pentru celule Th 1, iar la bolnavii cu intoleranță la proteinele laptelui de vacă un profil al citokinelor caracteristic pentru celule Th 2.

SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ

Semnele clinice apar practic întotdeauna în primele 12 luni de viață. În 40-70% a cazurilor simptomele au apărut în prima săptămână după introducerea laptelui de vacă sau a unui preparat pe bază de lapte de vacă, iar în 70-85% a cazurilor în prima lună de la introducerea laptelui de vacă. Cu cât sugarul se întâlnește la o vârstă mai fragedă cu proteinele laptelui de vacă, cu atât semnele vor fi mai precoce și mai severe. S-au descris și cazuri rare de sensibilizare intrauterină sau prin alăptare, când laptele de femeie conține proteine originare din laptele de vacă care pot duce la alergie chiar sub alimentație naturală sau la prima alimentație mixtă.[8]

Semnele clinice se pot clasifica în 2 categorii (Tabelul I) :

1. Reacție imediată (în decurs de 1 oră de la ingerare), provocată câteodată de cantități mici de lapte:

- șocul anafilactic, simptomul cel mai grav dar rar și care are tendința de a se repeta în cazul testelor de încărcare;
- semnele tegumentare (urticarie, edem angioneurotic, eczemă) prezente în 64% a cazurilor.

În aceste cazuri testele cutanate sunt de obicei pozitive iar titrul IgE specifice este ridicat.

2. Reacție mai tardivă (după 1 oră de la încărcare), apare după ingerarea unei cantități mai însemnate de lapte:

- semne gastrointestinale;
- semne tegumentare.

3. Alte semne secundare: anemie, hipoproteinemie, malnutriție, semne neurologice cu agitație, insomnie, adinamie.

În 75-92% a cazurilor semnele sunt asociate.

Tabelul I. Semne și simptome în intoleranța la proteinele laptelui de vacă

1. Semne gastrointestinale	
- diaree	3. Semne respiratorii
- stagnare ponderală	- congestie nazală
- colică abdominală	- bronșită obstructivă
- vărsături	- laringită
- scaune muco-sangvinolente	
2. Semne tegumentare	
- eczemă	4. Alte semne
- fisură sub pavilionul urechii	- hipermotilitate
- urticarie	- tulburări de somn
- dermatită perianală	- tulburări de vorbire
- angioedem	- enurezis

Simptomul cel mai frecvent este diareea cronică (> 3 săptămâni). Aspectul scaunului depinde de momentul punerii diagnosticului. În cazurile cele mai ușoare observăm o peristaltică crescută, scaune mucoase. Conținutul celular al frotiului din mucus îl diferențiază de infecțiile enterale. Scaunele sangvinolente se pot accentua până la hemoragie rectală. În cazurile mai severe, asociate de lezarea intestinului subțire, apar scaunele apoase, acide, din cauza intoleranței secundare la lactoză. Scaunele de putrefacție, nedigerate, arată hipofuncția pancreasului.

Al doilea simptom ca frecvență este eczema, care se ameliorează după 2-4 săptămâni de dietă de eliminare. În cazul eczemelor s-a pus în evidență nivelul scăzut al zincului din ser; mai ales în cazurile asociate și de anemie, malabsorbție mai severă, eczema, părul uscat, friabil, rar, precum și unghiile distrofice s-au ameliorat semnificativ după o perioadă de tratament de substituție de 4-6 săptămâni.Nivelul IgE seric este crescut .

Diagnosticul bolii este clinic, pentru că nu avem nici o metodă de laborator care să fie specifică . Cele trei criterii de diagnostic pozitiv au fost enunțate de Goldman în anul 1963, după cum urmează:

1.Semnele clinice descrise anterior, apărute după introducerea laptelui de vacă;

2.Dispariția semnelor clinice după eliminarea laptelui din dietă;

3.Reapariția semnelor după încărcare cu lapte, efectuată de 3 ori.

Aceste criterii de diagnostic sunt valabile și astăzi, cu mențiunea că o singură provocare este de ajuns. Testul de provocare cu lapte se efectuează obligatoriu în mediu spitalicesc, în primul rând pentru tratarea eventualelor reacții anafilactice și în al doilea rând pentru evaluarea obiectivă a rezultatelor. Testul de provocare se efectuează cu introducerea a 5 ml lapte de vacă în prima zi, apoi 10 ml în a doua, apoi crescând cantitatea laptelui zilnic după cum urmează: 20 ml, 30 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml. Semnele tegumentare și respiratorii apar de obicei în prima zi, pe când cele gastrointestinale pot întârzia și o săptămână. Deci numai după o săptămână de încărcare cu lapte putem să excludem IPLV. Sigur, pentru un diagnostic precis avem nevoie și de eliminarea posibilității unei infecții enterale sau a unei intoleranțe la lactoză.

În cazul prezenței semnelor gastrointestinale structura histologică a mucoasei intestinului subțire este patologică, cu atrofie vilozitară subtotală sau totală. Pe lângă un astfel de tablou histologic al mucoasei jejunale, diferențierea de celiachie poate fi dificilă dacă copilul a primit deja și făinoase, dar testele serologice antigliadină, antireticulină și antiendomisiali pot ajuta la stabilirea diagnosticului corect.

Prezența unor teste de laborator pozitive, cum sunt punerea în evidență în serul bolnavului a anticorpilor specifici de tip IgE care se formează împotriva proteinelor laptelui de vacă, poate întări diagnosticul fără a-l exclude în caz de negativitate.

Trebuie subliniat faptul că în absența semnelor clinice, diagnosticul de IPLV nu se poate enunța nici în cazul prezenței unor teste de laborator sugestive. De ex. anticorpii de tip IgG se formează și la subiecții sănătoși și la cei cu IPLV; pozitivitatea acestui test arată simplul fapt că ei au consumat lapte de vacă.

Incidența bolii variază între limite largi: 0,1-7,5%, ceea ce denotă faptul că diagnosticarea bolii nu se face pe criterii similare. Incidența reală este în jur de 1-2%.

Prognosticul IPLV este bun. Majoritatea bolnavilor se vindecă până la vârsta de 3 ani (în 87%). Prognosticul este mai rezervat în cazurile mediate prin IgE, la care pot apare alte alergii alimentare în cursul vieții.

Principii de tratament în alergia la laptele de vacă.

Tratamentul profilactic constă în:[10]

a. Alimentație naturală;

b. În familiile cu boli atopice /alergice severe, femeia gravidă să aibă o alimentație cu eliminarea laptelui și oului începând din luna a 7-a de sarcină. Sugarul să fie alimentat la sân dacă este posibil, mama menținând alimentația hipoalergică și în această perioadă, iar în caz de hipogalactie copilul să fie alimentat cu preparate dietetice hipoantigenice.[11]

Preparatul dietetic hipoantigenic este un preparat adaptat, pe bază de lapte de vacă, al cărui

conținut antigenic este scăzut prin hidroliza proteinelor, astfel încât probabilitatea apariției reacțiilor alergice este minimă.

Tratamentul curativ:[12]

a.Alimentație cu eliminarea totală a proteinelor laptelui de vacă.

-Până la vârsta de 6 luni folosirea preparatelor hipoalergene;

-Peste vârsta de 6 luni folosirea preparatelor pe bază de soia.

Preparatul dietetic hipoalergen[13] este un preparat adaptat, conține proteine puternic hidrolizate care astfel își pierd potențialul antigenic, fiind excelent în tratamentul intoleranței la proteinele laptelui de vacă (Tabelul II).

Tabelul II. Preparate dietetice folosite în prevenirea și tratamentul intoleranței la proteinele laptelui de vacă

Caracteristici, indicații	Preparat
I.Preparate semielementare cu conținut proteic puternic hidrolizat, fără lactoză, cu MCT folosit în tratamentul IPLV cu enteropatie gravă	Alfare Pepti- Junior Pregomin
II.Preparate hipoalergene, pe bază de lapte de vacă puternic hidrolizate, indicate în tratamentul IPLV fără enteropatie (pentru că conțin lactoză) până la vârsta de 4-6 luni	Alimentum Aptamil HA Nutrilon- Pepti
III.Preparate dietetice pe bază de proteine din soia și fără lactoză, indicat în tratamentul IPLV peste vârsta de 4-6 luni	Isomil Humana SL Milupa SOM Nutrilon Soya
IV.Preparate hipoantigenice Sunt preparate pe bază de lapte, slab hidrolizate, folosite în prevenirea IPLV	Aptamil Hypoantigen Beba HA Hipp HA

b.În cazurile grave de intoleranță la laptele de vacă unde în patogeneză este implicată reacția de hipersensibilitate de tipul I este indicată folosirea unor medicamente profilactice ca Ketotifenul sau cromoglicatul de natriu per oral;

c.*Lactobacillus casei*, folosit ca tratament adjuvant dietei de eliminare, are efecte bune. Studiile au arătat că *Lactobacillus casei* favorizează regenerarea funcției de barieră a mucoasei intestinale.

BIBLIOGRAFIE

1 *The European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Working Group for the Diagnostic criteria for Food Allergy - Diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms*, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1995; 14:108-112

2 Cserhati E - *A tejérzékenység helye az allergiás megbetegedésekben.* In: Tehéntej allergia, Gyakorlati Gyermekgyógyászat, 1996:2-8

3 Varkonyi A, Bode M, Szabó I - *The importance of cow's milk protein intolerance in chronic diarrhoe of children*, Acta Paediatr Hung, 1983; 24:169-174

4 Arato A - *A tehéntej allergia patogenézise és diagnosztikája.* In: Gyakorlati Gyermekgyógyászat, 1996:12-17

5 Burks AW, Williams LW, Castel HB et al - *Antibody response to milk protein in patients with milk- protein intolerance documented by challenge*, J Allergy Clin Immunol, 1990; 85:921-927

6 Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS - *Manifestation of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings*, J Pediatr, 1986; 109:270-276

7 Ruuska T - *Occurence of acute diarrhea in atopic and nonatopic infants, the role of prolonged breast- feeding*, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1992; 14:27-33

8 Hidvégi E - *A tehéntej allergia klinikai tünetei.* In: Gyakorlati Gyermekgyógyászat, 1996:9-11

9 Varkonyi A, Boda Martha - *Kronikus csecsemőkori hasmenés és nutritiv allergia.* In: Cserhati E,Voith V - Csecsemő- és gyermekkori allergiás megbetegedések, Milupa Ges.m.b.H, Budapest, 1992:81-88

10 Osváth P, Micskey E, Kelenhegyi K - *Az ételallergia profilaktikus kezelése*, Gyermekgyógyászat, 1988; 39:466-472

11 Kjellmann NIM, Johansson SGO - *Soy versus cow's milk in infants with biparental history of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 year of age*, Clin Allergy, 1979; 9:347-358

12 Bokay J - *A tehéntej allergia terápiája.* In: Gyakorlati Gyermekgyógyászat, 1996:18-23

13 Sawatzki G, Georgy G - *Technical and immunological perequisites for protein hidrolizates used in hypoallergenic formulas.* In: Koletzko B, Okken A, Rey G et al - Recent advances in infant feeding, Thieme Verlag, Stuttgart- New York, 1992:80-86

Metoda ultrasonografică Doppler transcranială în afecţiunile cerebrovasculare

Ioan Macavei[1], Ion Pascu[2]

Metoda Doppler transcranială permite măsurarea vitezelor de debit sanguin în arterele bazale intracraniene. De asemenea, metoda este utilă pentru detectarea stenozelor şi ocluziilor intracraniene, precum şi a vasospasmului produs de hemoragia subarahnoidiană. Monitorizarea continuă a vitezei debitului sanguin în artera cerebrală medie a devenit un test util care indică modificările relative ale debitului sanguin prin această arteră în anumite condiţii specifice. Prin informaţiile continue pe care ni le oferă referitor la modificarea debitului sanguin, dinamica circulaţiei cerebrale poate fi studiată mai detaliat. Metoda mai permite evaluarea autoreglării cerebrale şi detectarea directă a microembolilor circulanţi în vasele circulare. Metoda este o investigaţie neinvazivă, rapidă şi cu rezultate în general reproductibile.

Cuvinte cheie: Doppler transcranial, autoreglare, debit sanguin cerebral, stenoză intracraniană

Transcranial Doppler allows the recording of blood flow velocities, in the intracranial basal arteries. The method is useful in detecting the intracranial stenosis and occlusions but also in detection of vasospasm induced by subarachnoid haemorrhage. Continuous monitoring of the blood flow velocity in MCA (middle cerebral artery) became an useful test showing chenges of the blood flow in MCA in specific status. By providing continuous information on blood flow changes the dynamics of cerebral circulation can be studied in more detail. Also this allows the assesment of cerebral autoregulation and detection of microemboli in the intracranial arteries. Assuming that one is able to make a good exploration, this metod is a noninvasive and quick investigation and practivable as often as one needs.

Key words: Transcranial Doppler, autoregulation, cerebral blood flow, intracranial stenosis

Ultrasonografia Doppler transcranială (DTC) este o metodă de investigare neinvazivă arterială ce permite obţinerea de informaţii în timp real asupra stării arterelor bazale intracraniene. Timp de mai mulţi ani s-a considerat că poziţia anatomică particulară a acestor artere, în interiorul cutiei craniene, ar fi un obstacol imposibil de depăşit pentru ultrasunete.

În anul 1982 Rune Aaslid pune la punct explorarea Doppler transcranială folosind o frecvenţă joasă de 2 MHz în emisie pulsată. Metodologia descrisă ulterior a devenit cunoscută sub numele de ultrasonografie Doppler transcranială (DTC), reprezentând un progres notabil în investigarea circulaţiei sanguine din vasele mari ale creierului.[1,2]

Avantajele oferite de DTC se referă la posibilitatea evaluării hemodinamicii intracraniene în leziuni arteriale cu sediu cervical, la detectarea stenozelor şi ocluziilor arterelor intracraniene, a spasmului arterial, precum şi a circulaţiei sanguine prin colateralele poligonului Willis.[4]

DTC şi-a dovedit utilitatea şi în timpul intervenţiilor chirurgicale. Monitorizarea în timp real a debitului sanguin cerebral (DSC), intraoperator poate îmbunătăţi starea pacientului, prin scăderea riscului de ischemie cerebrală.

În timpul chirurgiei cardiovasculare, monitorizarea circulaţiei intracraniene prin DTC poate să detecteze în mod eficient microemboli cerebrali şi să furnizeze date în mod real asupra modificărilor relative ale DSC.

Acest referat trece în revistă principiile DTC şi pune în discuţie importante cercetări şi aplicaţii clinice.

PRINCIPIILE ULTRASONOGRAFIEI DOPPLER

Explorarea ultrasonografică a fost fundamentată teoretic încă din anul 1942 de fizicianul austriac Christian Doppler şi a fost confirmată experimental la puţin timp după elaborarea ei. Aplicaţiile medicale ale principiului Doppler se rezumă la utilizarea lui în domeniul ultrasunetelor.

[1]Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Târgu-Mureş
[2]Clinica de Neurologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Târgu-Mureş
Primit la redacţie: 15. 07. 1998
Adresa pentru corespondenţă: Ion Macavei, Disciplina de Fiziopatologie, UMF Târgu - Mureş, str. Gh. Marinescu nr. 38

Ultrasunetele (US) sunt sunete cu frecvența de peste 20.000 cicli/secundă (Hz), superioară limitei audibilității umane care se situează între 20-20.000 cicli/sec.

US utilizate în scop diagnostic au în general frecvențe cuprinse între 2 și 10 MHz și sunt produse prin fenomenul de piezoelectricitate. Piezoelectricitatea este proprietatea unor cristale de a se polariza electric dacă sunt supuse unor solicitări mecanice exterioare și invers, de a suferi o deformare sub acțiunea unui câmp electric exterior. Deformarea se însoțește de emisie de US.[1,5]

În aplicațiile medicale, dispozitivele care transformă energia electrică în energie acustică (mecanică) și invers sunt denumite transductori.

Conform principiului Doppler, US dirijate către un reflectant în mișcare se vor întoarce la emițător sub forma unui ecou cu frecvență diferită de cea inițială.

Acest principiu este utilizat în clinică pentru detectarea circulației sanguine, diferențierea dintre o venă și o arteră, depistarea unei obstrucții vasculare și determinarea debitelor circulatorii de la nivelul cavităților cordului.

Detectarea fluxului sanguin cu US depinde de principiul Doppler expus anterior. Gradul de schimbare a frecvenței este determinat de viteza și direcția de mișcare a celulelor sanguine, mișcările rapide spre transductori crescând frecvența și invers.

Analiza frecvenței Doppler defazate permite calcularea vitezei și direcției relative ale curgerii sângelui conform ecuației $f_d=2\ V\ (\cos\theta)\ f\ /\ C$, unde: f_d - frecvența Doppler defazată; V - viteza de mișcare a sângelui; θ - unghiul dintre fasciculul de ultrasunete și direcția fluxului; f - frecvența ultrasunetelor; C - viteza ultrasunetelor.

În orice examinare Doppler, frecvența US și viteza sunt constante iar frecvența Doppler depinde de aceea de viteza sângelui și unghiul q fascicul-vas. Viteza maximală se obține atunci când axul de examinare este în prelungirea vasului insonat. Aceasta înseamnă că unghiul θ este de 0°, cos θ va fi 1, obținându-se astfel frecvența Doppler maximă. Orice unghi diferit de cel de 0° va duce la măsurarea unei viteze mai mici. În examinarea clinică nu va fi niciodată o singură frecvență Doppler. Sângele este compus din mai multe particule decât fasciculul reflectat și de obicei întreaga suprafață de secțiune a arterei este eșantionată. Rezultatul este un număr mare de frecvențe diferite, ilustrate într-un profil parabolic al fluxului din vasul sanguin. Analiza spectrală este folosită pentru codificarea puterii semnalului fiecărei componente, care este apoi afișată sub forma profilului vitezei, într-o gamă de gri sau color. Un număr mare de indici sunt folosiți frecvent pentru expunerea grafică a informației despre frecvența Doppler. Această evaluare poartă numele de analiză spectrală. Evaluarea curbei spectrale Doppler se face prin interpretarea formei undei și analiza componentelor spectrale (Figura 1).

Figura 1. Spectrul vitezei normale în ACM la un subiect voluntar sănătos (unitățile sunt exprimate în cm/sec)

EXAMINAREA DOPPLER TRANSCRANIALĂ

Examinarea ultrasonografică DTC folosește transductor de 2 MHz în emisie pulsată (PW). Aceasta permite o bună penetrare a US prin osul temporal, în comparație cu frecvențele înalte folosite pentru vasele periferice.[2,6]

Ceea ce a adus în plus această modalitate pulsatilă este posibilitatea selecționării unei anumite adâncimi sau așa-numitul „eșantion de volum" și efectuarea măsurătorii frecvenței Doppler doar pentru această alegere.[7] Într-un anumit interval de timp de la impulsul ultrasonic emis vor fi recepționate semnale selectiv despre un anumit domeniu de adâncime stabilit la alegerea examinatorului: ecourile care sosesc prea repede, deci de deasupra eșantionului, respectiv de la adâncimi mai mari, nu vor fi luate în considerare. Această caracteristică este necesară datorită densității mari a vaselor de la baza creierului.[5,8]

O altă caracteristică este reprezentată de posibilitatea de determinare a direcției fluxului sanguin și capacitatea de a măsura și viteza fluxului cu direcție inversă. Acestea ajută la identificarea vaselor și de asemenea la localizarea bifurcațiilor vasculare. Totodată este generată continuu și o componentă audio.

Examinarea arterelor bazale intracraniene poate fi realizată prin diferite „ferestre" naturale craniene, care sunt în număr de trei: transtemporală, transorbitală și occipitală.[1,2,9]

Fereastra transtemporală permite examinarea sau insonarea următoarelor artere: porțiunea terminală a arterei carotide interne (ACI), artera cerebrală medie (ACM), artera cerebrală anterioară (ACA), artera cerebrală posterioară (ACP), artera comunicantă anterioară (ACmA) și posterioară (ACmP).

Sifonul carotidian, artera oftalmică (AO) și ACA ipsi și controlaterale sunt explorate transorbital cu protejarea antisonică a globului ocular. Arterele vertebrale (AV) și artera bazilară (TB), precum și arterele cerebrale posterioare (ACP) sunt abordate transoccipital.

Identificarea vaselor poate fi realizată astfel prin luarea în considerație a ferestrei craniene, a adâncimii volumului eșantion, a direcției de curgere a sângelui față de sondă, a relației spațiale a vasului față de bifurcația ACI, a vitezei relative de curgere a sângelui și a răspunsului la manevrele de compresiune. Pentru a facilita identificarea vaselor, care poate fi problematică uneori în special la subiecți cu variante anatomice, a fost dezvoltată o tehnică de cartografiere a fluxului.[1,6] Această tehnică permite reconstruirea din coordonate tridimensionale a unei hărți computerizate a vascularizației. Un alt avantaj recent, de ajutor în identificarea vasculară, este introducerea în tehnica Doppler a imaginii color a fluxului.[2]

Aparatura modernă, dotată cu analiză spectrală rapidă Fourier și prelucrare computerizată complexă permite afișarea instantanee a vârfului vitezei sistolice (Vs), atribuită vitezei maxime din timpul sistolei unui ciclu cardiac, vitezei diastolice (Vd) și a vitezei medii (Vm) care reprezintă media în unitatea de timp a vitezelor maxime pe parcursul unui ciclu cardiac.[10] În figura 2 este ilustrată originea acestor valori din alura undei.

Indicele de pulsatilitate (PI), definit de Gosling, [3] se calculează după formula următoare: PI = (Vs - Vd)/Vm, unde Vs = viteza sistolică, Vd = viteza diastolică și Vm = valoarea medie în unitatea de timp a vitezei. Indicele pulsatil este o încercare de a folosi analiza formei undei în evaluarea rezistenței din sistemul vascular periferic. Indicele poate fi foarte larg influențat de numeroși factori, incluzând contractilitatea cardiacă, dar în general va fi crescut odată cu creșterea rezistenței vasculare în vasele distale și scăzut odată cu scăderea rezistenței vasculare distale. Fiecare arteră modifică complexul velocimetric în funcție de propriile sale particularități care depind în mod esențial de trei parametri: calibrul vasului, elasticitatea peretelui vascular și tipul de sector arteriolo-capilar căruia îi este destinat DS.

Valorile normale ale Vs, Vd, precum și ale unor indicatori la nivelul unor artere intracraniene au fost înregistrate de mai mulți autori la grupuri de subiecți tineri sănătoși. Variații ale valorilor de bază pot apare datorită unor factori anatomici cum ar fi unghiul vascular, diametrul vasului, teritoriul de perfuzie al vasului și de asemenea datorită unor factori fiziologici cum ar fi vârsta, sexul, hematocritul și alți factori care afectează debitul sanguin cerebral (DSC).

STENOZELE ARTERIALE

Una dintre cele mai utile caracteristici ale DTC este abilitatea de identificare neinvazivă a stenozelor arteriale intracraniene. Stenozele arterelor bazale intracraniene pot apare datorită unei varietăți de condiții patologice. Unele dintre aceste condiții includ ateroscleroza, tromboembolismul intraluminal, disecția arterială, vasospasmul datorat hemoragiei subaracnoidiene, boala moyamoya și vasculitele.[1,11,12] Stenoza unei artere intracraniene produce o creștere marcată a vitezei DS; totuși, modificările precise ale vitezei ce apar într-o anumită arteră intracraniană stenozată pot fi influențate de o varietate de factori. Un factor important este gradul în care s-a produs reducerea fluxului, care poate fi influențat de lungimea stenozei ca și de circulația colaterală distală. Figura 3 ilustrează efectul unei leziuni stenotice asupra vitezei.

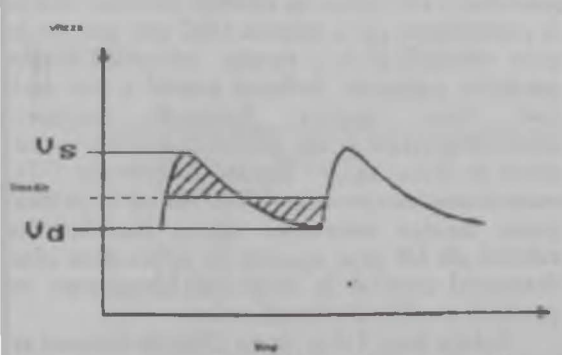


Figura 2. Ilustrează metoda de determinare a vitezei sistolice (Vs), diastolice (Vd) și a vitezei medii în unitatea de timp (Vm), din semnalul spectral de ieșire

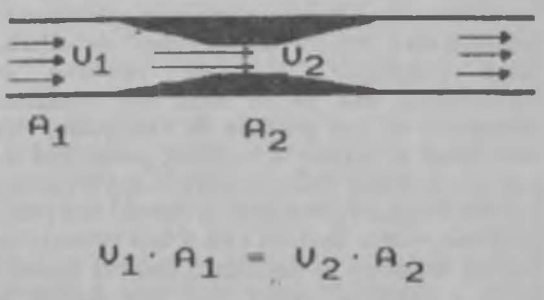


Figura 3. Accelerarea vitezei care trebuie să apară prin stenoză pentru menținerea constantă a debitului sanguin. În condiții de debit constant, produsul vitezei (V) și al ariei de secțiune transversală (A) în porțiunea de influx a vasului trebuie să fie egal cu produsul vitezei și al ariei de secțiune transversală din regiunea de stenoză

Dacă fluxul este menținut prin această leziune stenotică este nevoie ca viteza DS să crească proporțional cu scăderea ariei de secțiune transversală a vasului.

Deplasarea lichidelor omogene într-un sistem canalicular rigid poate fi evaluată prin formula Hagen-Poiseuille care stabilește că fluxul sau debitul volumetric (Q) este proporțional cu presiunea diferențială (P), cu raza vasului la puterea a patra (r^4) și invers proporțional cu lungimea (L) și vâscozitateaa (η):

$$Q = \Delta P \times \frac{1}{\eta} \times \frac{r^4}{L} \times \frac{\pi}{8}$$

Legea lui Poiseuille poate fi aplicată strict curgerii laminare la fluide simple cum ar fi apa, în tuburi rigide de calibru uniform. În circulația sanguină aceste condiții nu se întâlnesc deoarece sângele este un lichid complex care datorită prezenței celulelor în suspensie și proprietăților sale fizico-chimice, în special a vâscozității, diferă în funcție de condițiile de curgere și mai ales de viteza de curgere, se comportă ca un lichid nonnewtonian, iar vasele sanguine nu sunt tuburi rigide, ci au capacitatea de a-și modifica diametrul datorită atât unor mecanisme intrinseci, cât și unor influențe extrinseci.[13,14] O variantă a ecuației Hagen-Poiseuille pentru aprecierea rezistenței poate fi scrisă sub forma:

$$R = \frac{8}{\pi} \times \eta \times \frac{L}{r^4}$$

Rezistența (R) în termenii acestei formule este direct proporțională cu lungimea sistemului (L), vâscozitatea lichidului (η) și invers proporțională cu raza la puterea a patra (r^4).

Pentru o stenoză dată, rezistența va fi influențată de lungimea stenozei ca și de gradul de îngustare. Acest concept este bine de luat în considerare când la examinarea angiogramelor se demonstrează stenoze intracraniene de diferite cauze patologice. Stenozele produse de ateroscleroză tind să fie mult mai localizate comparativ cu cele produse de vasospasm, care sunt destul de extinse în lungime, producând un grad de rezistență mult mai mare. Când rezistența la debit atinge un nivel critic și debitul este redus progresiv, viteza crescută care a fost produsă de stenoză va începe să descrească datorită limitării severe a debitului. Acest efect este ilustrat în figura 4, care este de fapt o diagramă furnizată de Spencer și Reid asupra efectului stenozei în artera carotidă. În timpul majorității aplicațiilor clinice, creșterea în viteza DS va fi corelată cu gradul de stenoză a arterei intracraniene.[1,6] Totuși, este important să fim preveniți de efectul reducerilor severe ale DS asupra vitezei la grade extreme de stenozare.

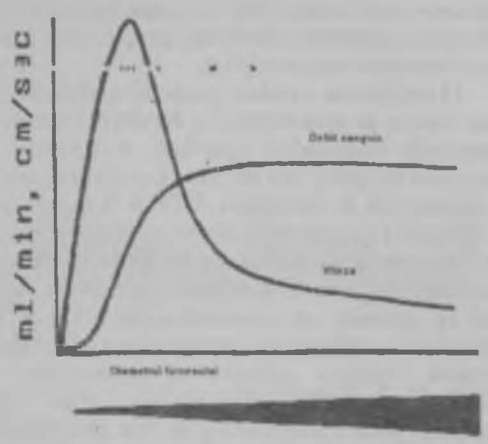


Figura 4. Efectul reducerii progresive în diametrul lumenului asupra vitezei și a DS. Odată cu scăderea în diametrul lumenului se constată o creștere în viteză până când punctul critic de reducere a DS apare, urmat de o reducere progresivă a vitezei odată cu apropierea DS de valoarea zero

DEBITUL SANGUIN CEREBRAL (DSC)

Măsurarea DSC a fost problematică datorită unor numeroase motive, incluzând complexitatea arterelor cu distribuție cerebrală, ca și datorită dificultății accesului la nivel cerebral prin diferite tehnici. Pentru evaluarea DSC s-au încercat tehnici care măsoară debitul tisular sau tehnici alternative care evaluează influxul arterial sau efluxul venos. Atunci când se folosește o tehnică care măsoară influxul arterial printr-un singur vas pentru a reflecta în termeni mult mai generali schimbările DSC se presupune că teritoriul de perfuzie rămâne constant sub influența unor diferite interferențe externe. Tehnicile de măsurare a DS tisular au anumite avantaje cum ar fi posibilitatea de a măsura DSC per unitate de țesut cerebral și de a furniza informații asupra perfuziei regionale. Influxul arterial a fost mult mai bine evaluat folosind fluxmetre electromagnetice și are avantajul furnizării continue de informații.[6,15] Avantajele metodei DTC sunt că aceasta este neinvazivă; totuși, în prezent poate furniza informații asupra modificărilor relative ale DS prin canalele de influx doar când diametrul arterial la locul de înregistrare nu prezintă modificări semnificative.

Relația între DS și viteza DS prin sistemul arterial de influx a fost comparată prin măsurarea simultană a doi parametri. Lindegaard și colab., folosind un fluxmetru electromagnetic, au măsurat

simultan viteza DS în ACI extracranială și ACM găsind prin regresie analitică o foarte strânsă corelație (r= 0,94) între cele două măsurători în timpul modificărilor fluxului datorate variației presiunii sanguine. Corelațiile între DS și viteză ca răspuns la un număr limitat de medicamente au fost de asemenea testate. Nitroglicerina pare să producă o vasodilatație foarte puternică a vaselor, făcând astfel viteza un indice nesemnificativ al DS ca răspuns la acest medicament.[16] Experimentele pe animale (câini) au indicat că viteza și DSC se modifică asemănător relativ la administrarea agentului anestezic sufentanil. Studiile pe animale au indicat de asemenea că viteza în vasele bazale și DSC sunt influențate similar de creșterea presiunii intracraniene (PIC). Studiile la om indică faptul că vasopresina nu produce modificări semnificative ale diametrului ACM.[6,17] Au fost necesare studii ulterioare pentru a compara răspunsul vitezei DSC la alte medicamente. Dacă aceste corelații au fost stabilite, TCD poate reprezenta o metodă neinvazivă pentru studierea răspunsului DSC la aceste medicamente.

MONITORIZAREA MODIFICĂRILOR RELATIVE ALE DSC

Pentru a realiza o monitorizare continuă a hemodinamicii cerebrale cu ajutorul DTC poate fi fixată o sondă ultrasonică cu ajutorul unui sistem de susținere ajustabil. Este obținut apoi un semnal din artera intracraniană dorită, de obicei ACM, și înregistrarea unui traseu continuu. Pentru a păstra informațiile spectrale care pot fi folositoare în detectarea embolilor, poate fi asamblat, de exemplu, un video recorder cu bandă magnetică sau un sistem computerizat digital. Dacă scopul monitorizării este de a reflecta schimbările relative ale DSC, atunci semnalul analog al liniei spectrale poate fi înregistrat. Acesta poate fi apoi înregistrat pe hârtie gradată sau convertit în informații digitale și înregistrat cu ajutorul unui computer.[1,2]

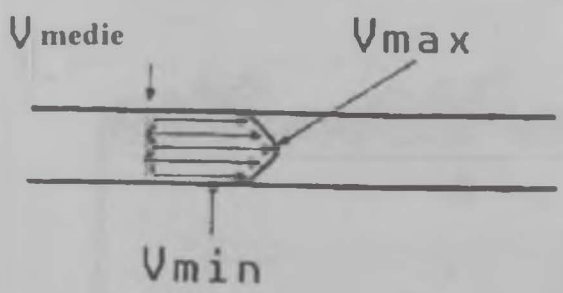


Figura 5. Figura ilustrează vitezele relative în diferite puncte din arteră în condițiile unui flux laminar. Vm sau viteza de secțiune transversală se referă la media vitezelor tuturor celulelor sanguine în acel eșantion, transecțională prin arteră

Este folositoare examinarea derivației semnalului monitorizat (Figura 5). În condițiile unui flux laminar care normal apare în ACM în absența turbulenței sau a ramificațiilor arteriale excesive, profilul fluxului în arteră este de formă parabolică. Viteza maximă a fluxului (Vmax) apare în centrul arterei și este reflectată sub forma liniei maxime pe traseul spectral. Viteza minimă a fluxului (Vmin) apare lângă peretele arterial. Viteza medie a secțiunii transversale (Vmedie) reflectă media tuturor vitezelor dintr-un anumit volum eșantion din suprafața transversală de secțiune a unei artere. Aceasta trebuie diferențiată de ceea ce este în mod normal înțeles prin viteză medie, care este media în timp de-a lungul unui ciclu cardiac pe traseul spectral sau Vmax. Această medie în timp este cea care este normal calculată de cele mai multe instrumente Doppler și este reprezentată de valorile la care s-au referit majoritatea examinatorilor. Viteza maximă (Vmax) sau linia spectrală poate fi apoi considerată ca un semnal analog și folosită pentru reflectarea schimbărilor relative ale vitezei DS.

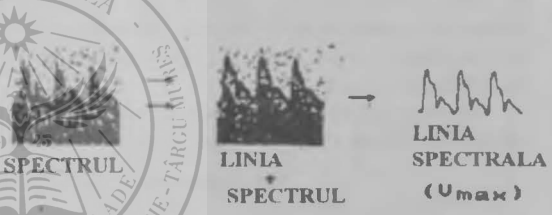


Figura 6. Derivația liniei spectrale a semnalului Vmax. Acest semnal de ieșire poate fi înregistrat continuu în diferite scopuri de monitorizare și este folosit ca un indicator al DSC

Experimentele au confirmat că această valoare poate fi folosită pentru a reflecta schimbările relative în DS în timpul scăderilor rapide ale presiunii de perfuzie cerebrală (PPC), la fel ca și în timpul variațiilor spontane de durată ale presiunii sanguine și schimbărilor concentrației CO_2. Această valoare a fost folosită și ca un indicator al schimbărilor relative în DS prin ACM, prin monitorizări în timpul endarterectomiei, bypass-ului cardiac, intervențiilor de clampare vasculară, a testelor de reactivitate la CO_2, în creșterea PIC, autoreglare, modificări în DS, la fel ca și modificări spontane ale DSC. Cercetări suplimentare au în vedere determinarea efectului posibil al schimbărilor diametrului ACM asupra valorilor DS folosind acest indicator.[6,18]

MONITORIZAREA EMBOLIILOR CEREBRALE

Embolia cerebrală este una dintre cauzele majore de ACVI.[19] Detectarea embolilor în arterele intracraniene reprezintă o nouă și

interesantă utilitate a DTC. Recent s-a demonstrat valoarea DTC de a detecta microemboli dintr-o varietate de surse. În contrast cu monitorizarea modificărilor relative ale DSC, unde este folosit semnalul liniei spectrale, monitorizarea embolilor cere ca întrega informație spectrală să fie înregistrată. Detectarea microembolilor folosind ultrasonografia DTC a fost realizată pentru prima dată de către Spencer și colab.[12] S-a observat că după decompresia din condițiile hiperbarice, microemboli pot fi detectați în vasele sanguine mari la om și la animalele de experiență. Embolia gazoasă a fost de asemenea detectată în vasele mari la oameni în timpul bypass-ului cardio-pulmonar și la pacienți neurochirugicali în poziție șezândă.

Când DTC a fost folosit la monitorizarea pacienților care au suferit endarterectomie carotidiană și bypass cardio-pulmonar, au fost detectați emboli gazoși și alte elemente formatoare în arterele intracraniene.[19] Ulterior acestor observații inițiale, microembolii formați au fost observați la pacienți cu ulcerații pe bifurcația carotidiană, distal de alte leziuni intraarteriale, la pacienții cu valve aortice și la cei cu fibrilație atrială.

Un experiment pe animale a fost dezvoltat de către Russell și colab.,[6] care au demonstrat că microemboli compuși din sânge coagulat, trombocite, material uman ateromatos, grăsime și aer, pot fi detectați intraarterial folosind DTC. Detectarea particulelor embolice în sânge este bazată pe faptul că mărimea și impedanța acustică a particulelor este diferită de sângele din vecinătate. Când o particulă embolică trece prin zona de înregistrare, un „blip" caracteristic sau un „ciripit" este auzit prin difuzor. Traseul spectral arată un semnal caracteristic, scurtat, de intensitate înaltă, care este datorat creșterii puterii cauzată de particulă. Spencer și colab.[12] au subliniat că embolii sunt în mod caracteristic semnale scurte tranzitorii, de obicei cu durată mai scurtă de 0,1 sec., unidirecționale, cu intensitate de 3-60 dB peste spectrul de fond. Ei apar la întâmplare în timpul ciclului cardiac și de obicei își modifică viteza când trec prin volumul eșantion. Acestea pot fi diferențiate de artefactele „zgomotoase" care sunt simultane cu mișcările transductorului, mai puternice în rândul frecvențelor scăzute, sunt bidirecționale și au o calitate zgomotoasă a sunetului în contrast cu „ciripitul" scurt și tare auzit la un embol. Figura 7 ilustrează un artefact tipic și un microembol intraarterial tipic.

În prezent sunt necesare îmbunătățiri în tehnologie pentru a fi posibil să se numere elec-

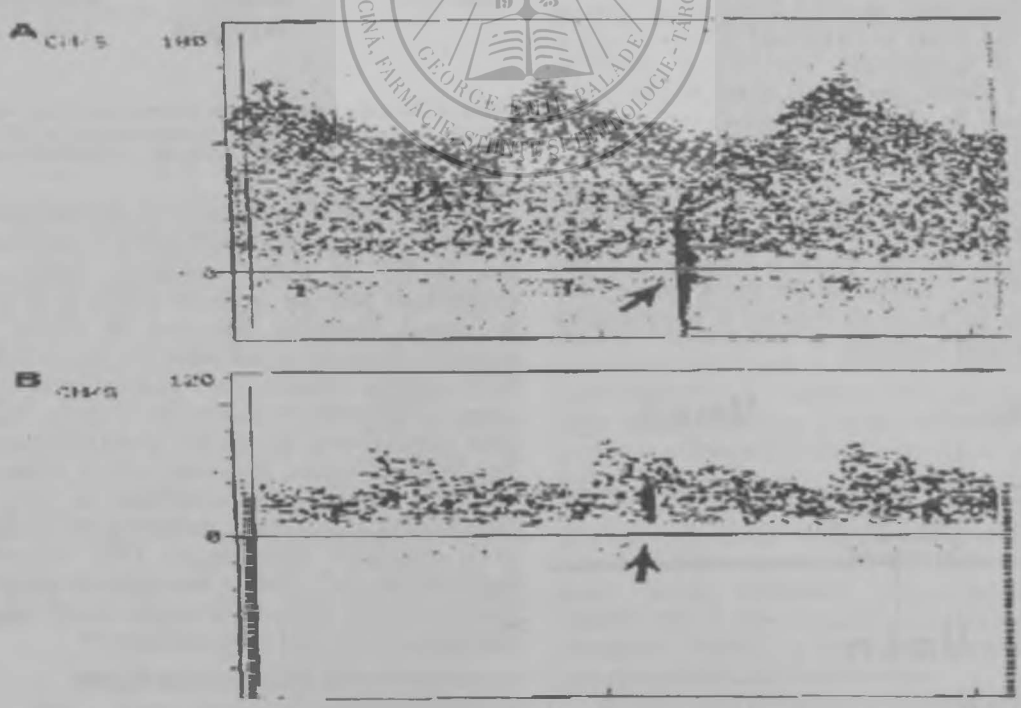


Figura 7. (A) Ilustrarea unui artefact tipic datorat mișcării transductorului, suprapus pe desenul spectral. Semnalul de intensitate ridicată apare în ambele părți ale liniei de bază și este cel mai puternic în apropierea acesteia și apoi se șterge treptat în zona frecvenței crescute. (B) Ilustrarea unui microembol intraarterial arătând un semnal scurt unidirecțional de intensitate ridicată, suprapus peste desenul spectral

tronic embolii și de asemenea să se determine mărimea și caracteristicile lor. Datele clinice adunate până acum despre embolii cerebrali par să indice că majoritatea microembolilor sunt asimptomatici, dar detectarea lor poate conduce la determinarea originii acestora, care poate avea implicații în tratamentul pacienților cu ACVI.

AUTOREGLAREA DEBITULUI SANGUIN CEREBRAL

DSC se menține relativ constant prin mecanisme de autoreglare în centrul cărora se găsesc modificările rezistenței arterelor cerebrale. Rezistența vasculară cerebrală presupune existența unor mecanisme miogene care pun în joc vasoconstricția sau vasodilatația, după cum PPC este crescută sau scăzută. Evaluarea autoreglării cerebrale la oameni a fost în primul rînd realizată măsurând gradul de modificare a DSC în raport cu modificarea presiunii arteriale.[20] Pentru măsurarea modificărilor DSC s-au folosit mai multe metode cum ar fi cea cu xenon, Doppler laser și difuzia termică. DTC este acum folosit ca o alternativă la aceste măsurători tehnice.[1,15] Posibilitatea unor masurători continue oferă capacitatea de a evalua componenta dinamică a autoreglării la fel ca și componenta statică. Aaslid și colab.[1,2] au raportat rezultatele autoreglării dinamice testând voluntari normali și folosind metoda DTC. Această metodă examinează modificarea vitezei în ACM ca un indice al modificării relative a DSC în raport cu o scădere tranzitorie a PPC. Figura 8 arată un răspuns de autoreglare intact la o scădere tranzitorie a PPC indusă de o deflație a manșetelor fixate la nivelul membrelor inferioare bilateral și care au fost umflate la presiune suprasistolică timp de două minute.

Eficacitatea acestui răspuns dinamic a fost clar influențată de concentrația $PaCO_2$ la voluntari normali, studiu efectuat de Aaslid și colaboratorii (Figura 9). Hiperventilația a făcut ca răspunsul dinamic de autoreglare să apară mult mai rapid, cu o tentă oscilantă, pe când inhalarea CO_2 a cauzat un răspuns dinamic de autoreglare întârziat.

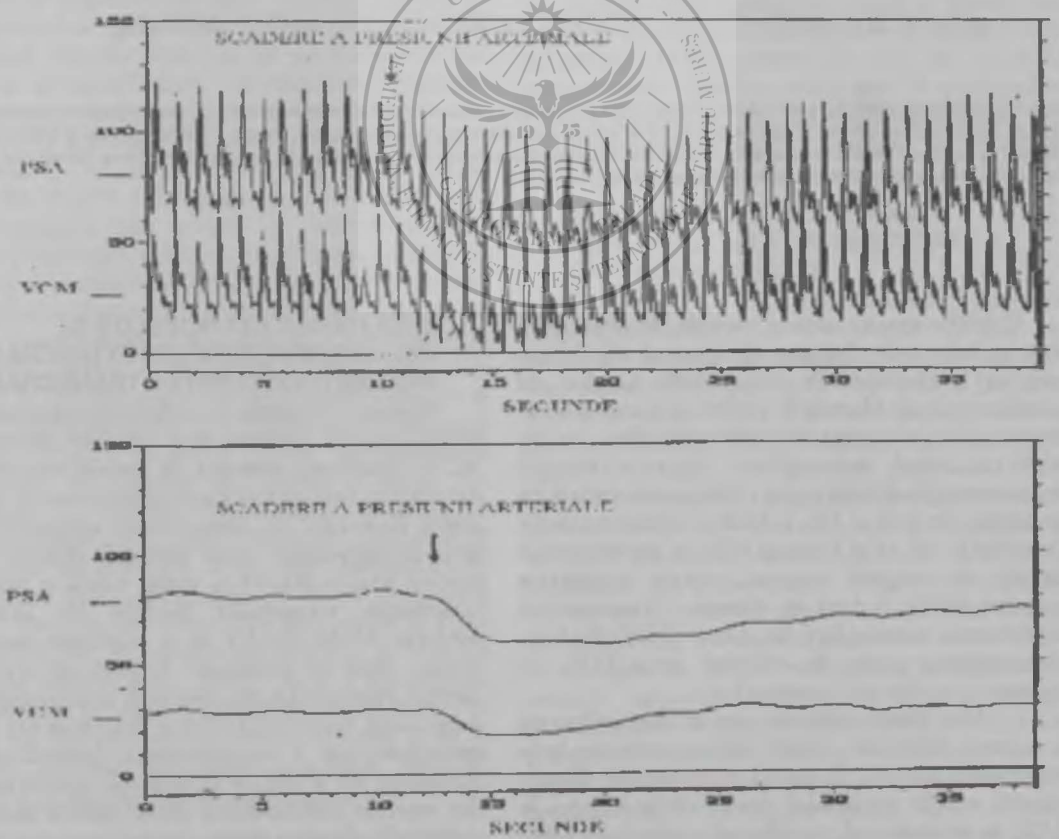


Figura 8 (A): Traseu nefiltrat al profilului undei presiunii sangvine arteriale (PSA) și linia spectrală a vitezei cerebrale medii (VCM) în raport cu o scădere tranzitorie a presiunii sângelui indusă de o rapidă deflație a manșoanelor membrului inferior. (B): Același traseu, dar filtrat la 0,3 Hz ilustrează mai clar răspunsul de autoreglare așa cum este evidențiat de o reîntoarecere la linia de bază a vitezei în ACM bine realizată, înainte ca presiunea sângelui să se reîntoarcă la linia de bază.

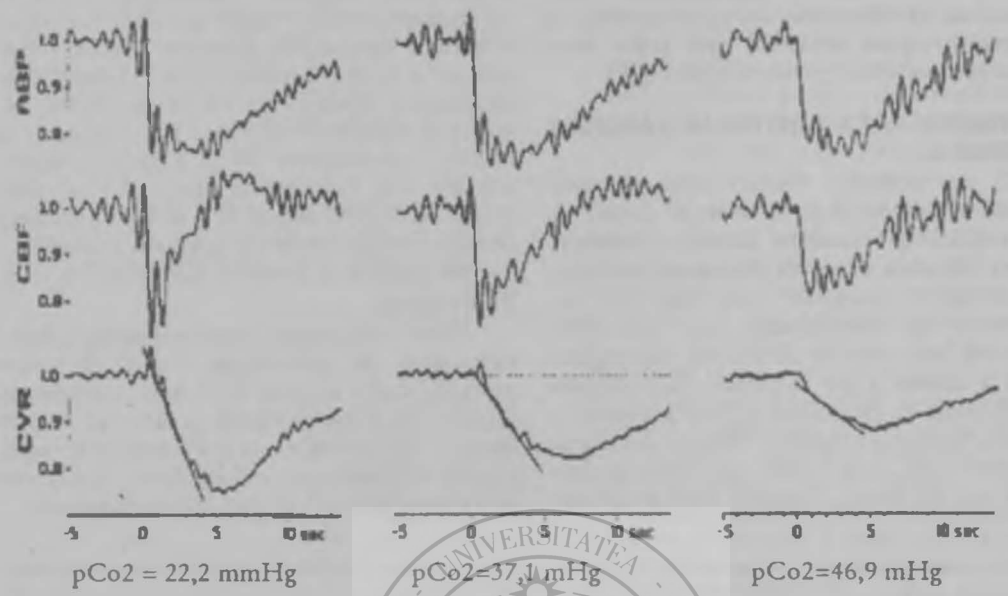


Figura 9. Ilustrarea efectului schimbării concentrației CO_2 asupra răspunsului dinamic autoreglator, evidențiată printr-o „cădere" rapidă a presiunii sangvine. Căderea presiunii arteriale este ilustrată la vârful figurii, viteza în ACM ce indică DSC relativ se găsește la mijlocul figurii iar jos este prezentată rezistența cerebrovasculară calculată, indicând mărimea rezistenței care ar trebui să se modifice pentru a cauza ajustarea DSC

Criticile asupra acestei metode de evaluare a autoreglării au fost stârnite de ideea că alți factori cum ar fi modificările diametrului vaselor de conductanță sau efectele benefice ale patului cerebrovascular pot cauza schimbări de viteză ce nu sunt rezultatul autoreglării.[1] Recenta dovadă experimentală obținută prin compararea vitezei cu un indice derivat al DS, folosind ultrasonografia Doppler la fel ca și comparările cu înregistrările vitezei de curgere venoasă, susțin validitatea metodei DTC. A fost de asemenea demonstrată diminuarea autoreglării în cazul TCC închise. Autoreglarea poate fi evaluată prin DTC la oameni și în alte stări patologice.

Una dintre reacțiile care au fost măsurate la oameni folosind această tehnică este cuplarea metabolică a DSC.[1,2] Aaslid și colab. au descris această reacție măsurând modificările vitezei în ACP, ca un indice al modificărilor relative a DSC în relație cu activarea metabolică a cortexului vizual prin stimulare vizuală. Deși acest răspuns nu e denumit autoreglare, dinamica reacției e similară cu cea a autoreglării.

EVALUAREA STENOZELOR ȘI OCLUZIILOR ARTERELOR EXTRACRANIENE PRIN METODA DOPPLER TRANSCRANIALĂ

Stenoza și ocluzia arterelor extracraniene care vascularizează creierul sunt asociate frecvent cu ACVI. Etiologia acestora, în această situație, este datorată în mare parte unui embol arterial dintr-o arteră stenozată sau unei ocluzii arteriale cu sau fără acompanierea unei embolii distale.[4] AIT preced adesea ACVI și astfel oferă o șansă de intervenție terapeutică înainte de instalarea acestuia. Multe ACVI au o etiologie embolică; totuși, când se evaluează la pacienți atacul ischemic regresiv (AIR), poate fi uneori dificil de determinat dacă riscul cel mai mare este din partea embolului sau a compromiterii hemodinamicii. Abilitatea de a obține informații hemodinamice din arterele intracraniene poate indica dacă căile colaterale adecvate există, pentru a asigura o PPC suficientă la nivelul creierului. Reducerea vitezei medii, a pulsatilității sau a reactivității la CO_2 în ACM, poate indica o reducere a rezervei hemodinamice.[1,21]

Anumiți pacienți cu aceste constatări prezintă riscul de a suferi un infarct cerebral în baza unui DSC scăzut și ca atare pot beneficia de terapie medicală sau chirurgicală, direcționată spre îmbunătățirea PPC. A fost de asemenea evidențiat experimental faptul că un embol cerebral poate cauza AVC major în situația unei reduceri a PPC.[6] Tehnica DTC poate furniza informații clinice utile în acest caz; totuși, în vederea determinării utilității clinice adevărate a informației hemodinamice sunt necesare mai multe date despre antecedentele fiziologice ale bolnavilor cu PPC scăzută.

STENOZELE ARTERELOR INTRACRANIENE

Metoda DTC reprezintă o extindere a ultrasonografiei în studiul circulației cerebrale intracraniene. DTC prezintă un înalt grad de acuratețe, confirmat prin angiografie, în evaluarea leziunilor arteriale intracraniene.[6] DTC detectează stenozele arteriale mai mari de 60% cu o sensibilitate raportată la 91%. DTC este util și ca metodă complementară, față de angiografie, când gradul de stenoză este mic, aceasta cauzând o creștere locală a vitezei de curgere a sângelui. În acest caz metoda poate să fie un indicator mai sensibil al modificărilor în diametrul vascular chiar decât și angiografia.

A fost dovedită valoarea DTC în evaluarea pacienților cu atac cerebrovascular ischemic acut (ACVI).[4,22] Etiologia exactă a ACVI acut nonhemoragic este variată și include ocluzia arterei proximale, ocluzia arterei intracraniene cu trombi sau emboli și infarctul lacunar. Procesul este adesea dinamic, cu embolizare inițială în ACM și reperfuzie ulterioară prin dizolvarea și migrarea distală a embolului. DTC este util pentru a ne documenta asupra acestui proces și poate oferi informații de prognozare la pacienții cu ACVI acut, indicând gradul și rapiditatea reperfuziei în cazurile de ocluzie a ACM. La pacienții cu ocluzie carotidiană, informațiile hemodinamice pot indica riscurile ulterioare și prognoza nefavorabilă. Una din incertitudinile care există folosind această metodă de evaluare a ACVI acut este de a determina dacă eșecul în a găsi un semnal din ACM este un indicator al ocluziei sau este datorat unei calități slabe a semnalului. Constatările în legătură cu absența unui semnal în ACM au fost corelate cu ocluzia acesteia, la fel ca vitezele crescute prin vasele colaterale, indicând dovezi pozitive pentru această entitate.[1]

EVALUAREA VASOSPASMULUI CEREBRAL PRIN METODA DOPPLER TRANSCRANIALĂ

Vasospasmul consecutiv hemoragiei cerebrale subarahnoidiene (HSA) prin ruptura intracraniană de anevrisme este o cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții care inițial au supraviețuit rupturii anevrismului. DTC oferă posibilitatea de a constata momentul instalării, a regresiei vasospasmului prin detectarea creșterii vitezei DS care apare în această condiție și oferă posibilitatea monitorizării în mod neinvaziv a evoluției acesteia în timp.[23] Aproximativ jumătate din pacienții care au dezvoltat vasospasm semnificativ vor deveni simptomatici cu manifestări neurologice de focar. Cele mai multe deficite motorii la pacienții cu HSA se datorează vasospasmului. A fost observat că o rapidă progresie a vasospasmului poate indica o tendință de a dezvolta un deficit neurologic uneori progresând spre un atac ischemic complet (IC). DTC are un înalt grad de sensibilitate și specificitate pentru spasmul ACM care este cel mai adesea implicat, dar este mai puțin sensibil și specific pentru spasmul altor vase datorită schimbărilor vitezei DS care pot apare din cauza rolului lor de canale colaterale, cât și a localizării lor ceva mai dificile.[24] Este de asemenea insensibil în determinarea spasmului vaselor distale care poate să apară în anumite cazuri. În ciuda acestor dificultăți DTC poate fi util în conduita tratamentului pentru vasospasm la pacienții cu HSA și poate să aibă un rol important pentru viitor în determinarea efectului agenților farmacologici indicați pentru reducerea spasmului vascular.[23,25]

EVALUAREA HEMODINAMICII CEREBRALE ÎN TRAUMATISME CRANIOCEREBRALE

Evaluarea circulației intracraniene consecutiv unor traumatisme craniocerebrale (TCC) este subiectul multor investigații. S-a dovedit că o varietate de disfuncții în DSC pot duce la leziuni secundare după TCC. Tabelul I ilustrează câteva din modificările hemodinamice care pot apare după TCC, care pot fi detectate cu ajutorul DTC. Creșterea vitezei DS a fost înregistrată frecvent la pacienți cu TCC.[25] Cauzele cele mai comune ale acestui fenomen sunt creșterea DSC sau hiperemia și vasospasmul. Pentru diferențierea acestor două condiții când sunt detectate creșteri ale vitezei DS, s-a sugerat ca valorile vitezei DS să se înregistreze și pe porțiunea extracraniană a arterei carotidei interne (ACI) în timpul examinărilor. Poate fi stabilită o relație între viteza DS pe ACM și viteza DS pe ACI exprimată ca Vmca / Vaci pentru corectarea efectelor DSC asupra vitezei. Un raport Vmca / Vaci > 3 indică vase îngustate, pe când creșterea vitezei cu un raport mai mic decât 3 poate indica hiperemie. Creșterea PIC poate apare în mod frecvent consecutiv TCC și poate cauza leziuni secundare creierului.

Tabelul I. Modificări asociate traumatismului cranio-cerebral

Spectrul condițiilor înregistrate traumatisme craniene	Corelarea cu DTC
Vasospasm	↗ viteza, Vmca/ Vaci > 3
Hiperemie	↗ viteza, Vmca/Vaci < 3
Disecție/ocluzie arterială extracraniană	
Emboli	Semnale intermitente de frecvență înaltă
Ocluzie arterială intracraniană	Reduceri marcate sau absența vitezei în trunchiul arterial
Fistulă cavernoasă carotidiană	↗↗ viteza în artera carotidă ipsilateral de fistulă
	↗↗ viteza în sifonul carotidian, cu turbulență marcată
	↗ viteza în venele oftalmice
Rezistență vasculară distală crescută	↗ Pulsatilitatea
Vasoconstricție datorată hiperventilației sau metabolismului cerebral scăzut	Viteza diastolică scade
Valori crescute ale presiunii intracraniene	
Oprirea circulației cerebrale	↗Pulsatilitatea; viteză diastolică absentă sau inversată; vârfuri sistolice mici; semnale absente

Prin modificările caracteristice înregistrate cu DTC au fost demonstrate creșterea PIC, inclusiv creșteri ale pulsatilității, scăderea progresivă a VD și scăderea VM.[12] Aceste schimbări pot indica efectele compresiei extrinseci pe circulația cerebrală care crește rezistența cerebrovasculară. La o PIC extrem de ridicată, care produce tamponadă cerebrală, modificările DTC caracteristice pot fi observate și acesta poate fi extrem de sensibil și specific în determinarea opririi circulației cerebrale.[1,25]

Folosind DTC la pacienții cu traumatisme cerebrale se poate realiza detectarea anomaliilor în autoreglarea cerebrală. Monitorizarea continuă a dezvăluit de asemenea fluctuații spontane în DSC relativ asociate cu unde B ale presiunii intracraniene. Dezvoltarea suplimentară a acestei tehnologii, ce va include simultan două canale Doppler, pare a fi promițătoare pentru studiul pacienților cu traumatisme craniene, permițând investigații detailate.

EVALUAREA PARAMETRILOR HEMODINAMICI ÎN MALFORMAȚIILE ARTERIO-VENOASE CEREBRALE

Malformațiile arterio-venoase cerebrale (MAV) reprezintă anomalii de dezvoltare care sunt compuse din directa conexiune între circulația arterială și cea venoasă. Aceste leziuni pot fi reprezentate clinic prin: cefalee, crize convulsive, sângerări și variate semne de focar. Hemodinamic, arterele hrănitoare ale MAV prezintă presiune intravasculară scăzută, viteză de circulație crescută, rezistență periferică scăzută și o foarte slabă reactivitate vasomotorie. DTC oferă posibilitatea de a evalua hemodinamica cerebrală în MAV, care prin modificarea unor parametri permite depistarea acestora în mod neinvaziv. Examinarea DTC la pacienții cu MAV a scos în evidență modificări importante ale vitezelor DS și ale indicelui de pulsatilitate (IP). IP a fost permanent mai mic la tipul venos de MAV. Aceste rezultate indică utilitatea DTC în diagnosticarea neinvazivă a MAV cerebrale. Descreșterea imediată a vitezei și creșterea în pulsatilitate au fost demonstrate ca fiind consecutive unor embolizări sau excizii chirurgicale.[1,26,27] O normalizare mai gradată a parametrilor hemodinamici a fost demonstrată după radioterapie.

MONITORIZAREA HEMODINAMICII CEREBRALE ÎN ENDARTERECTOMIA CAROTIDIANĂ

Monitorizarea circulației cerebrale în timpul endarterectomiei carotidiene (EC) constituie una din aplicațiile metodei DTC.[28] Complicațiile potențiale în timpul și după EC cum ar fi: hipoperfuzia în timpul clampării, embolizarea distală după recirculare, hiperperfuzia postoperatorie și în anumite cazuri de tromboză carotidiană pot fi detectate de asemenea utilizând DTC.[18] În această situație metoda DTC poate oferi informații în plus și completează alte metode de evidențiere a PPC adecvate în timpul clampării. Unul dintre obiectivele investigării a fost de a încerca dacă determinarea gradului descreșterii vitezei în ACM, înregistrată în timpul clampării arterei carotide, poate fi utilizată în depistarea unei nevoi de șunt intraluminal. Majoritatea pacienților vor menține perfuzia adecvată în

de evidențiere a PPC adecvate în timpul clampării. Unul dintre obiectivele investigării a fost de a încerca dacă determinarea gradului descreșterii vitezei în ACM, înregistrată în timpul clampării arterei carotide, poate fi utilizată în depistarea unei nevoi de șunt intraluminal. Majoritatea pacienților vor menține perfuzia adecvată în timpul clampării transversale, dovedind că timpul de clampare nu este prelungit în mod neobișnuit. Limita exactă cea mai joasă acceptată pentru viteză în ACM, pentru o perfuzie adecvată, nu este cunoscută. Aceasta se datorează mai multor factori. Unul dintre aceștia este că mecanismele compensatorii, cum ar fi capacitatea colaterală leptomeningeală, autoreglarea și presiunea sanguină, la fel și timpul de clampare, pot fi variabile. Studiile comparând DSC cu viteza de DS în ACM indică faptul că monitorizarea vitezei în această arteră poate reflecta cu o acuratețe mai mare perfuzia în structurile profunde ale creierului, mai degrabă decât perfuzia corticală.[1]

În anumite cazuri, DS poate fi foarte scăzut prin trunchiul ACM și perfuzia corticală poate fi adecvată datorită suprafeței colateralelor și autoreglării. Limitările acestei metode includ incapacitatea de a localiza în puține dar semnificative cazuri ACM a pacientului și probleme în menținerea poziției sondei. În ciuda acestor limitări, monitorizarea vitezei în ACM în timpul și după endarterectomie a fost de valoare pentru chirurgii care au utilizat procedura.

BIBLIOGRAFIE

1. Aaslid R, Newell DW - *Transcranial Doppler*, Raven Press, New York 1992
2. Aaslid R - *Transcranian Doppler sonography*, Springer-Werlag, Wien, New York 1996
3. Franceschi C - *L'investigation vasculaire par Ultrasonographie Doppler*, Masson, Paris 1977
4. Hartl WH, Furst H - *Aplication of transcranian Doppler sonography to evaluate cerebral hemodznamics in carotid artery disease: Comparative analysis of different hemodynamic variables*. Stroke 1995; 26:2293-2297
5. Badea R, Văleanu A, Mircea P, Dudea S - *Bazele ecografiei clinice*, Ed Medicală București, 1995; 9-24
6. Newell DW, Aaslid R - *Transcranial Doppler: Clinical and experiemntal uses*. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1992; 4:122-143
7. Arnolds BJ, Kunz D, von Reutern GM - *Spatial resolution of transcranial pulsed Doppler technique in vitro evoluation of the sensitivity distribution of the sample volume*. Ultrasound Med Biol, 1989; 15:729-35
8. Bray Jm, Saumet Jl, Leftheriotis G - *Le Doppler pulse transcranien and practique quotidienne*. Concurs Med, 1992:1759-1766
9. Bernard J, Ghehard M - *Transcranian Doppler sonography exammation technique and normal reference values*. Ultrasound Med Biol, 1986; 12:115-126
10. Njemanze PC, Bech OJ, Gomes CR - *Fourier analysis of the cerebro vascular system*. Stroke 1991; 22:721-726
11. Craig DR, Neguro K, Watridge C et al - *Intracranian internal carotid artery stenosis*, Stroke 1982; 13:825-826
12. Spencer NP, Neguro K, Watridge C et al - *Intracranian internal carotid artery stenosis*, Stroke 1982; 13:825-826
13. Papadopol S - *Tulburările de hemodinamică*, Ed Medicală București, 1971:17-30
14. Vasilescu V, Nagy I - *Ultrasunetele în medicină și biologie*, Ed Medicală București, 1984:22-24
15. Aaslid R, Lidegard KF, Sorteberg W, Nornes H - *Cerebral Autoregulation dynamics in humans*, Stroke 1989; 20:45-52
16. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R et al - *Effect of nitroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial and SPECT*, Stroke 1989; 20:1733-1736
17. Bishop CC, Powell S, Rutth D - *Transcranian Doppler mesurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study*, Stroke 1986; 17:913-915
18. Powers AD, Smith RR - *Hyperfusion syndrome atfer carotide endarectomy: a transcranian Doppler Evaluation* Neurosurgery, 1990; 26:56-60
19. Spencer NP, Thomas GL, Nicholls SC et al - *Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endaterectomy using transcranial Doppler ultrasonography*, Stroke 1990; 21:415-423
20. Aaslid R, Newell DW, Stooss R et al - *Simultaneous arterial and venous transcranial Doppler assessment of cerebral autoregulation dynamics*. Stroke 1991; 22:1148-1154
21. Keely RE, Namon RA, Juang SH - *Transcranian Doppler ultrasonography of the middle cerebral artery in the hemodynamic assement of internal carotid artery stenosis*, Arch Neurol, 1990; 47:960-964
22. Halsey JH - *Prognosis of acut hemiplegia estimated by transcranial Doppler sonography*, Stroke 1988; 19:648-649
23. Lennihan L, Petty GW, Fink ME - *Transcranian Doppler detection of anterior cerebral vasospasm*. J Neurol; Neurosourg Psih, 1993; 56:906-909
24. Aaslid R, Huber P, Hornes H - *Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound*. J Neurosurg, 1984; 60:37-41
25. Meyer JS - *Regulation of cerebral hemodynamics in health and disease*. Eur Neurol, 1983; 22:47-26
26. Lindegaard KF, Grolimund P, Aaslid R - *Evaluation of cerebral AVM's using transcranian Doppler ultrasound*, J Neurosurg 1986; 65:335-44
27. Mast H, Mohr JP, Thompson JL et al - *Transcranian Doppler ultrasonography in cerebral arteriovenosus malformations. Diagnostic sensitivity and association of flow velocity with spontaneous hemorrahage and focal neurogical deficit*, Stroke 1995; 26:1024-1027
28. Bass A, Krupskz WC, Schneider PA et al - *Intraoperative transcranian Doppler: limitatios of the method*, J Vasc Surg 1989; 10:549-553

Concepţii actuale asupra hiperreactivităţii bronşice

Moldovan Dumitru, Vass János - Róbert

Scopul acestui articol este de a sintetiza datele recente din literatura medicală de limbă engleză cu privire la reactivitatea bronşică. Reactivitatea bronşică nu se corelează direct proporţional cu gradul de severitate al nici unei boli pulmonare. Cauzele hiperreactivităţii bronşice nu sunt clarificate, dar există şi alţi factori în afara inflamaţiei, deoarece hiperreactivitatea poate să apară fără evidenţa microscopică a acesteia. Hiperreactivitatea nu pare să fie atât de sensibilă sau specifică în diagnosticul astmului cum s-a crezut până nu demult. Este prezentă în multe circumstanţe, ca de exemplu poluarea atmosferică, dar sunt necesare studii viitoare pentru a elucida aceste legături.

Cuvinte cheie: reactivitate bronşică, inflamaţie, astm, poluare atmosferică

The purpose of this article is to review bronchial reactivity. Recent studies on human subjects in the English language medical literature provided the latest data in the field. Bronchial reactivity isn't directly related to the degree of severity of any pulmonary disease. It is not clear what causes hyperreactivity of the airways, but there must be other factors besides inflammation as bronchial hyperreactivity can occur without microscopic evidence of inflammation. Hyperresponsiveness does not appear to be as sensitive or specific for the diagnosis of asthma as previously thought. It can be found in many circumstances such as air pollution but further studies are needed to elucidate this relationship.

Key words: bronchial reactivity, inflammation, asthma, air pollution

Căile respiratorii sunt considerate deseori tuburi rigide deoarece o mare parte a arborelui traheobronşic cuprinde în structurile sale inele cartilaginoase care previn colapsul acestuia în decursul variaţiilor de presiune. De fapt, ele sunt structuri dinamice care la nevoie îşi pot modifica semnificativ calibrul.

Ca răspuns la stimuli interni şi externi musculatura netedă bronşică, împreună cu plexurile vasculare luminale şi ale peretelui exterior, este capabilă să-şi modifice rapid diametrul.[1] Capacitatea căilor aeriene de a se îngusta şi dilata la diverşi stimuli a fost denumită 'reactivitate bronşică', iar răspunsul excesiv 'hiperreactivitate bronşică' (HRB).

Articolul de faţă intenţionează să prezinte date recente cu privire la acest fenomen, incluzând metode de determinare, fiziopatologia şi rolul hiperreactivităţii bronşice în iniţierea şi întreţinerea afecţiunilor bronşice, efectul poluării industriale şi de mediu asupra reactivităţii bronşice.

Clinica Medicală III, Compartimentul de Alergologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş
Primit la redacţie 06. 10. 1997
Adresa pentru corespondenţă: Dumitru Moldovan, str. Gh. Marinescu nr. 1, 4300 Târgu - Mureş

MĂSURAREA HIPERREACTIVITĂŢII BRONŞICE

Tradiţional, măsurarea HRB a fost utilizată pentru identificarea indivizilor cu astm sau a celor cu risc crescut pentru afecţiuni bronhoobstructive. Mai recent, determinarea HRB este folosită şi în aprecierea implicării stimulilor industriali sau de mediu în declanşarea simptomelor respiratorii.

Pentru determinarea HBR sunt folosite diferite teste de provocare bronşică. Stimulii de provocare bronşică sunt redaţi în tabelul I. Pentru fiecare există protocoale standardizate.[2] Trebuie subliniat că nici unul dintre aceste teste nu detectează toţi pacienţii cu risc. Fiecare aduce informaţii inerent diferite şi de aceea interpretarea lor nu este identică.

Dintre acestea, cele mai bine validate sunt testele la histamină şi metacolină. Între ele există o concordanţă strânsă.[3] Sunt uşor de efectuat, nu necesită echipament special şi au puţine contraindicaţii.

A treia metodă de provocare bronşică în ordinea frecvenţei utilizării este testul de efort. Nu este aplicabil handicapaţilor motori, bolnavilor cardiaci şi bătrânilor. Acest dezavantaj a fost înlăturat prin introducerea testului de hiperventilaţie izocapnică cu aer rece sau uscat. Se

Tabelul I. Testele de provocare bronșică

Curente	Experimentale
Histamină	AMP
Metacolină	Leucotriene
Apă distilată	Factor de agregare plachetar
Soluții hipertone	Bradikinină
Alergeni	Bioxid de sulf
Efort	Tahikinine
Hiperventilare cu aer rece sau uscat	
Sensibilizanți/iritanți industriali	
Propranolol	

consideră că aceasta acționează prin aceleași mecanisme ca efortul fizic. Deoarece efortul și hiperventilația sunt fenomene cotidiene, aceste două probe au relevanță clinică mare. Răspunsul bronșic la efort și hiperventilație se corelează bine cu testele la histamină și metacolină.[4]

Unele laboratoare de explorări funcționale respiratorii recomandă utilizarea aerosolilor nonizotoni ca agenți bronhoconstrictivi. Aceste teste se efectuează cu apă distilată sau soluție salină 2,7%, 3,6% sau 4,5% nebulizată ultrasonic. Valoarea lor este limitată, fiind relevante numai în cazurile cu HRB marcată.[5]

Testele de provocare bronșică cu antigeni (denumite și specifice) nu se efectuează de rutină. Sunt utilizate în cercetarea fundamentală și rar pentru documentarea medico-legală în afectarea profesională a aparatului respirator. Antigenele pot induce pe lângă reacție imediată, reacție tardivă în 50% a cazurilor, precum și HRB persistentă. În trecut creșterea HRB a fost corelată cu prezența reacției tardive. Studii ulterioare au demonstrat că HRB poate debuta deja la 45 minute după provocarea antigenică.[6]

Medicația antiinflamatorie steroidiană și nonsteroidiană (cromoglicat, indometacin) influențează diferit prezența reacțiilor imediate, tardive și a HRB.[7]

Provocarea bronșică cu agenți profesionali oferă date și mai puțin concordante între HRB și prezența reacțiilor astmatice imediate și tardive. Există raportări de creștere a reactivității bronșice fără răspuns astmatic tardiv și invers, fără HRB după reacție astmatică tardivă. Un studiu recent, care analizează provocările bronșice cu sensibilizanți profesionali, evidențiază 22% reacții atipice pe lângă reacții imediate, tardive și combinate. Acești subiecți au dezvoltat reacții progresive, imediate prelungite sau un tip particular de reacție denumit reacție de undă pătrată (*'square wave reaction'*), în care între reacția imediată și tardivă parametrii funcționali respiratori nu revin la valorile bazale dinaintea provocării. Oricare agent sensibilizant profesional poate induce reacție atipică. Dacă aceasta apare, HRB este mai pronunțată decât în cazul reacțiilor tipice.[8]

În general, aceste studii nu demonstrează rolul determinant al răspunsului astmatic tardiv în inducerea și/sau întreținerea HRB. Faptul că HRB poate să apară fără să fie precedată de reacție astmatică tardivă sau o reacție tardivă nu implică neapărat HRB și că diferitele medicamente pot modula intensitatea fiecărui tip de reacție în mod independent, sugerează că această legătură este mai complexă decât s-a crezut inițial.

Modificările spirometrice induse de stimulii din tabelul 1 sunt exprimate de obicei ca procent al scăderii volumului expirator maxim în prima secundă (VEMS) față de valorile bazale. Luarea în considerare a altor indici spirometrici sau ai curbei expiratorii maximale flux-volum, ca de exemplu $VEM_{25-75\%}$ oferă puține avantaje. Sensibilitatea testului de provocare bronșică poate fi crescută prin măsurarea conductanței sau rezistenței specifice la flux, deoarece acești parametri reflectă reducerea calibrului căilor respiratorii înaintea scăderii VEMS. Din păcate însă, aceștia nu îmbunătățesc selectivitatea de fond a testului de provocare.[3]

Cei trei parametri folosiți mai frecvent în cuantificarea magnitudinii răspunsului sunt concentrația de agent bronhoconstrictor care induce o scădere stabilită a funcției pulmonare (cel mai frecvent 20% scădere a VEMS), panta curbei doză-răspuns și doza de atingere a platoului. Dintre acestea, primul parametru este încetățenit iar celelate două sunt în stadiu de cercetare. Răspunsul este exprimat fie prin doza (PD_{20}), fie prin concentrația substanței bronhoconstrictoare (PC_{20}). Prima reprezintă doza cumulativă iar a doua concentrația administrată printr-un nebulizator reglat la un debit standard. Amândouă măsoară același fenomen. În unele laboratoare aceste valori sunt exprimate în unități respirate, o unitate respirată fiind echivalenta unei inhalări din soluția de 1 mg/ml de histamină sau metacolină. Valorile de $PC_{20} \leq 8$ mg/ml sau $PD_{20} \leq 7,8$ mmol histamină sau metacolină au semnificație de HRB. Aceste limite însă nu sunt foarte stricte.[1,2,3]

DISTRIBUȚIA POPULAȚIONALĂ A REACTIVITĂȚII BRONȘICE

La individul normal, reactivitatea bronșică este o componentă esențială a homeostaziei. Reactivitatea bronșică se poate modifica atât la subiecții normali cât și la astmatici. Aceasta crește după infecții virale ale tractului respirator, după expunerea la ozon și bioxid de azot. Infecțiile bacteriene, particulele poluante și bioxidul de sulf

nu produc acest efect. La pacienții astmatici, reactivitatea bronșică poate crește după expunere la alergeni.[10]

La subiecții normali, fluctuațiile circadiene ale calibrului bronșic sunt asimptomatice și nedecelabile, cu excepția expunerilor la concentrații excesive de substanțe toxice. În aceste cazuri, simptomul dominant este tusea. În afecțiunile căilor respiratorii superioare și/sau inferioare (de exemplu, rinita, astmul, bronșita cronică, fibroza chistică, bronșiectazia) controlul calibrului bronșic este alterat și fluctuațiile diametrului sunt mai mari. Efectul evident este creșterea reactivității arborelui traheobronșic la stimuli la care înainte reacția era minimă. Creșterea progresivă a reactivității se poate manifesta prin tuse și dispnee, iar dacă distribuția efectului asupra căilor respiratorii nu este uniformă, prin wheezing.[10]

Nu este clar dacă indivizii cu reactivitate bronșică crescută, de exemplu astmaticii, reprezintă o populație separată de indivizi sensibili sau extrema distribuției normale. În prima eventualitate nu există șansa dispariției HRB iar acești indivizi reprezintă, prin definiție, un grup distinct cu caracteristici unice. În cazul celei de-a doua eventualități, există posibilitatea ca acești indivizi să se deplaseze pe scara reactivității bronșice spre zona normală spontan sau în urma tratamentului. Datele disponibile sugerează că reactivitatea căilor respiratorii prezintă o distribuție unimodală sau gaussiană în care indivizii astmatici ocupă polul hiperreactiv.[1,10]

Reactivitatea bronșică crescută poate fi întâlnită la mulți subiecți fără anamneză de astm. Date recente sugerează că la rudele de gradul întâi ale subiecților astmatici care nu au astm prevalența acestui fenomen poate depăși 75% și persistă mai mulți ani fără apariția simptomelor. HRB se întâlnește și la subiecți atopici nonastmatici, mai ales în timpul expunerilor sezoniere sau în laborator după provocare specifică cu antigeni. Atopia poate fi un factor important predispozant.[11]

Subiecții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO) fără astm pot deasemenea prezenta HRB. Într-un grup de pacienți cu BPCO, 27 din 59 (46%) au avut test pozitiv la histamină cu PD_{20} < 3,9 μmol. Verma și col. a comparat reactivitatea bronșică la două grupuri cu BPCO: cu bronșită cronică fără emfizem, respectiv emfizem fără bronșită cronică. Toți subiecții au prezentat reactivitate crescută la histamină, fără diferență statistic semnificativă între media celor 12 din grupul cu bronșită (PC_{20} = 0,56 mg/ml) și media celor 13 cu emfizem (PC_{20} = 0,28 mg/ml). Alți autori au găsit rezultate similare la testul cu metacolină.[12]

HRB este prezentă și la subiecții cu bronșiectazie, chiar cu excluderea celor cu aspergiloză bronhopulmonară și fibroză chistică. În aceste cazuri interpretarea HRB este însă îngreunată de modificările calibrului de repaus al căilor respiratorii, fiind demonstrat că pentru același grad de reactivitate conductele înguste preiau o cantitate mai mică de substanță constrictoare decât cele largi.[13]

HRB poate fi demonstrată și la subiecți cu afecțiuni pulmonare care nu au o componentă obstructivă evidentă, ca de exemplu în sarcoidoză, plămânul de fermier. HRB a fost demonstrată și în boli în care se consideră că nu există coafectare bronșică. Sazaki și col. au demonstrat reactivitate bronșică crescută la acetilcolină în 70% dintr-un lot de pacienți cu afecțiuni cronice ale inimii stângi. Date similare au fost publicate la provocare bronșică cu alți stimuli la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă.[14,15]

Chiar și indivizii normali pot prezenta HRB. Casale și col. au observat scăderea cu cel puțin 20% a VEMS după provocare cu metacolină până la 25 mg/ml în 28% dintr-un lot de adulți normali. In acest studiu 10% dintre subiecți au prezentat valori întâlnite la astmatici ($PD_{20} \leq 8$ mg/ml). Același autori au demonstrat HRB la 30% dintr-un lot de subiecți fumători atopici asimptomatici.[16]

Alte rezultate demonstrează însă că nu toți astmaticii simptomatici prezintă HRB. Stănescu și col. descriu nouă subiecți astmatici adulți fără HRB la acetilcolină.[90] Patru dintre ei au avut valori normale înainte, în timpul și după exacerbări ale astmului. Studii epidemiologice pe grupuri mari de copii au relevat rezultate similare.[18]

Specificitatea și sensibilitatea relativă de confirmare diagnostică în astm depind de caracteristicile populației studiate, tipul de agent bronhoconstrictiv, parametrul de măsurare al răspunsului (VEMS sau rezistență la flux) și valoarea considerată ca limită de separare a normalului de hiperreactivitate. În general, factorii de risc asociați cu HRB sunt vârsta (cu prevalență mai mare la tineri), prezența atopiei și fumatul.[19]

Pentru susținerea sau excluderea diagnosticului de astm au indicație de provocare bronșică pacienții cu wheezing, tuse și/sau dispnee și spirometrie normală și fără răspuns bronhodilatator. Deseori există o discordanță semnificativă între impresia diagnostică a medicului și prezența HRB. Astfel de discordanțe au fost raportate de Alderoth și col. în 39% din 51 de pacienți îndrumați spre o clinică de pulmonologie pentru simptome respiratorii. Dintre aceștia 26% au avut diagnostic clinic de

astm cu valori normale ale pragului de provocare bronșică, iar 14% fără diagnostic de astm au prezentat HRB. Autorii au concluzionat că demonstrarea HRB a contribuit semnificativ la stabilirea diagnosticului de astm.[19] Alți autori au publicat impresii similare. Aceste concluzii se bazează pe supoziția că prezența HRB confirmă diagnosticul de astm, iar absența acesteia îl exclude. Având în vedere pluricauzalitatea HRB și faptul că subiecți astmatici simptomatici pot avea valori normale, această premisă pare să nu mai fie justificată.

Un grup de cercetători a constatat că la bolnavii cu simptome respiratorii nespecifice prezența HRB nu se corelează cu nivelul seric al eozinofilelor, IgE totale, variația diurnă a valorilor debitului expirator de vârf sau datele din anamneză.[20] Muller și col. publică rezultatele urmăririi de termen lung (3-8 ani) a 78 de pacienți simptomatici cărora li s-au efectuat teste de reactivitate bronșică. Cele două grupuri (cu test pozitiv, respectiv negativ) au prezentat o diferență mică, dar statistic semnificativă. Totuși, testele de provocare au avut valoare predictivă individuală limitată, în special în cazurile în care simptomul dominant a fost tusea.[21]

Cu scopul de a completa anamneza în stabilirea diagnosticului în boli respiratorii, măsurarea HRB a fost utilizată și în studii epidemiologice. În general, răspunsurile la chestionarele cu privire la aparatul respirator au fost predictori slabi ai HRB, iar prezența acesteia nu a facilitat separarea indivizilor astmatici de neastmatici.[22] În prezent, rolul testelor de provocare bronșică în stabilirea sau excluderea diagnosticului de astm, în special în prezența simptomelor respiratorii nespecifice, este discutabil.

CORELAȚIILE CLINICE ALE HRB

În general se consideră că în astm modificările reactivității bronșice au echivalent clinic direct: când reactivitatea crește simptomele se agravează, iar necesarul de medicamente, fluctuația diurnă a funcțiilor ventilatorii și răspunsul acut la bronhodilatatoare cresc.[1,10] Numeroase articole se bazează tacit pe ipoteza că HRB determină severitatea bolii, dar aceasta este departe de a fi stabilită fără echivoc.

Dacă severitatea clinică a astmului, stabilită prin necesarul de medicamente, monitorizarea fluxului maxim expirator și examenul clinic ar fi într-adevăr corelată strâns cu gradul reactivității bronșice, atunci această observație ar trebui să fie aplicabilă și grupurilor de astmatici ale căror date clinice și reactivitate bronșică au fost determinate pentru alte scopuri de studiu. Smith și McFadden[23] au evaluat lucrările publicate în ultimii 10 ani în care au fost înregistrate datele clinice, VEMS de referință și provocarea bronșică a subiecților care au intrat în studii cu corticosteroizi inhalativi comparați cu placebo sau alte medicamente inhalative. Analiza a cuprins 17 studii care au totalizat un număr de 602 subiecți astmatici. Examinarea atentă a acestor date relevă faptul că nu există corelație între reactivitatea bronșică și severitatea astmului, respectiv necesarul de medicamente. Reactivitatea bronșică variază pe o scară de 10^3 la subiecții cu astm ușor, respectiv 10^2 la subiecții cu astm moderat, cu o suprapunere semnificativă în cele două grupuri. Aceste date nu susțin observațiile lui Juniper și col.[24] care sugerează o corelație strânsă a reactivității bronșice cu modificarea simptomelor și necesarul de medicamente.

La fel de importantă este constatarea că în urmărire longitudinală corelația statistică dintre reactivitatea bronșică și simptomele astmului este slabă. Într-un studiu cu o durată de 18 luni asupra 20 de subiecți astmatici, HRB (definită ca $PD_{20} \leq$ 12,8 µmol metacolină) a fost absentă la 9 pacienți cel puțin o dată, de mai multe ori la 7, uneori chiar în timpul exacerbărilor acute.[25] Variația diurnă a fluxului expirator maxim a fost folosită ca indicator al severității astmului și al reactivității bronșice. În populații randomizate variabilitatea fluxului expirator maxim a prezentat o distribuție continuă, fără o delimitare netă între subiecții cu astm și cei fără astm.[26] Un studiu recent efectuat timp de mai mulți ani pe copii a demonstrat că în majoritatea cazurilor fluctuațiile variației medii zilnice ale fluxului maxim pe de o parte și reactivitatea la metacolină, scorul simptomelor sau necesarul de medicamente pe de altă parte nu se corelează semnificativ.[27] Corelația între variația fluxului expirator maxim și indicii de severitate ai astmului a fost prea modestă pentru a fi utilă în aprecierea individuală. Într-un alt studiu care a urmărit prospectiv 183 de copii timp de 12 luni prin apreciere clinică și test la metacolină o dată pe lună s-a constatat o slabă legătură temporară între PD_{20} la metacolină și severitatea individuală a astmului, atât pentru simptome clinice cât și pentru modificările fluxului expirator maxim.[26]

În prezent este acceptat faptul că indivizii astmatici pot prezenta simptome în prezența valorilor normale ale PC_{20} și că evoluția clinică a oricărui pacient se poate deteriora sau ameliora fără o reflectare concomitentă în reactivitatea bronșică.[23,24,25,26,27] Determinarea reactivității bronșice nu are rolul asumat mai demult în verificarea diagnosticului de astm și nici în confirmarea severității sau stabilirea prognosticului.

HRB ȘI INFLAMAȚIA BRONȘICĂ

În prezent este acceptată ipoteza că multe dintre caracteristicile clinice și fiziopatologice ale astmului sunt datorate inflamației bronșice. Sub

influența unor stimuli, celulele care populează căile respiratorii pot elibera și produce o serie de mediatori ca histamină, leucotriene, prostaglandine, factor de agregare plachetar, bradikinine. În combinație cu alți mediatori ca factorii de eliberare ai histaminei, citokine și chimokine, aceștia facilitează expresia moleculelor de adeziune, atrag alte celule inflamatorii și activează mecanisme neurogene. Rezultatul este constricția musculaturii netede, secreția de mucus, edemul mucoasei, leziuni distructive ale epiteliului bronșic și alterarea funcției mucociliare.[28] Este interesant de remarcat că nici unul dintre mediatorii inflamației cu importanță semnificativă în patogeneza astmului nu alterează reactivitatea bronșică. S-a sugerat ipoteza că factorul de agregare plachetar ar putea avea acest efect chiar și la indivizii normali, dar nu a fost confirmată prin studii ulterioare.[29] Mulți cercetători consideră că în astm inflamația bronșică este responsabilă de HRB. Astfel, ar fi de așteptat ca intensitatea inflamației să se coreleze cu gradul hiperreactivității.

Majoritatea datelor publicate în ultimii 10 ani care au urmărit legătura dintre gradul reactivității bronșice și diferiți *marker*i ai inflamației detectați prin biopsie bronșică au constatat lipsa corelării dintre reactivitatea bronșică și infiltratele celulare specifice, denudarea epitelială sau îngroșarea membranei bazale.[29] Câteva dintre studiile pozitive prezintă inconsecvențe care fac dificilă interpretarea datelor.

În studiile care au cercetat legătura dintre reactivitatea bronșică și *marker*ii inflamației obținuți prin lavaj bronhoalveolar se remarcă o variabilitate mult mai mare a concluziilor. Mulți cercetători nu au constatat o corelație între numărul de celule, ca de exemplu eozinofile, mastocite, celule epiteliale și reactivitatea bronșică. Câțiva din cei care au relatat corelații pozitive au ajuns la concluzii constestabile din diverse motive.[30,31]

*Marker*ii inflamației obținuți prin biopsie bronșică se corelează evident mai slab cu HBR decât cu cei din lavaj bronhoalveolar. Explicația acestei diferențe nu este clară. Datele disponibile indică o corelație slabă între celularitatea lichidului de lavaj bronhoalveolar și cea din biopsiile endobronșice recoltate concomitent.[32]

Un alt studiu recent a comparat indicii inflamației bronșice, necesarul de medicamente, frecvența crizelor și modificările funcțiilor mecanice pulmonare, inclusiv PC_{20}. Deși la subiecții astmatici s-a constatat creșterea numărului total de celule inflamatorii, în special eozinofile și limfocite, îngroșarea membranei bazale în comparație cu subiecții normali, nici una dintre modificările morfopatologice nu s-a corelat cu severitatea bolii. În particular, gradul HRB nu s-a corelat cu severitatea clinică sau vreun parametru de biopsie.[33]

În majoritatea datelor publicate, anumite trăsături histologice pot diferenția subiecții normali de astmatici, dar nu apreciază severitatea clinică și nu se corelează suficient cu HRB. Celulele inflamatorii și mediatorii pot fi demonstrați și la subiecți cu rinită alergică fără astm. Acest fapt sugerează că inflamația este un *marker* mai mult al atopiei decât al astmului. Lipsa de corelație semnificativă între intensitatea inflamației, numărul celulelor inflamatorii și/sau concentrația mediatorilor și gradul HRB compromite serios ipoteza conform căreia HRB este determinată numai de inflamație și pune problema altor factori importanți în geneza acesteia.[34,35]

POLUAREA CU FOTOOXIDANȚI ȘI HRB

Concentrații ridicate ale ozonului (O_3) și bioxidului de azot (NO_2) pot produce efecte toxice severe manifestate ca bronhospasm și edem pulmonar. În stadii ulterioare apare aspectul clasic de bronșiolită obliterantă.[36]

Mecanismele posibile prin care fotooxidanții pot crește reactivitatea bronșică sunt: provocarea de leziuni epiteliale cu creșterea permeabilității și activarea receptorilor iritanți, influxul de mastocite și/sau mediatori, scăderea producerii de interferon, activarea macrofagelor, a celulelor mononucleare sanguine periferice și creșterea producerii radicalilor liberi de oxigen, enzime cu rol major în apărarea locală.[37]

Până în prezent sunt puține studii publicate cu privire la acțiunea O_3 și a NO_2 asupra reactivității bronșice la subiecții sănătoși. Întrebarea importantă dacă la concentrații mici ale fotooxidanților reactivitatea bronșică și funcțiile pulmonare se modifică rămâne deocamdată nerezolvată, în parte din cauza dificultății comparării studiilor cu nivele diferite ale expunerii și a criteriilor diferite de selecție ale loturilor. Studiile funcțiilor pulmonare din ultimul deceniu pe voluntari sănătoși și cu afecțiuni respiratorii oferă date contradictorii. Astfel, Beil și col. au observat o creștere a reactivității bronșice la acetilcolină după expunere timp de 2 ore la 7,5 ppm NO_2, fără modificări între 2,5 și 5 ppm.[38] Mohsenin și col. au publicat creșteri ale reactivității la metacolină după expunerea timp de o oră la 2,0 ppm NO_2 a 18 voluntari sănătoși, concluzionând că valori măsurate în interior pot afecta căile respiratorii normale.[39] Frampton și col. au demonstrat la sănătoși că expunerea la 1,5 ppm NO_2 timp de 3 ore crește reactivitatea bronșică, în timp ce expuneri repetate scurte de câte 15 minute la 2,0 ppm nu o modifică.[40]

Rolul poluării în creșterea incidenței atopiei și a astmului este incriminat tot mai frecvent, dar până în prezent lipsesc studii convingătoare.

CONCLUZII

Astmul este considerat o afecțiune inflamatorie a căilor respiratorii, în care inflamația este responsabilă de HRB. În prezent există numeroase controverse în legătură cu acest concept.

Deși HRB este asociată tradițional cu astmul, nu reprezintă o condiție *sine qua non* a acestuia. Astfel, există astmatici simptomatici cu reactivitate bronșică în limitele normalului și HRB în alte afecțiuni respiratorii. HRB nu se corelează constant nici cu severitatea astmului.

Corelația dintre HRB și fenomenele inflamatorii de la nivelul mucoasei bronșice nu este nici ea echivocă, iar reducerea inflamației prin medicație topică cu corticosteroizi nu reduce neapărat HRB, mortalitatea și morbiditatea prin astm fiind în creștere în pofida tratamentelor antiinflamatorii îndelungate.

Rolul factorilor poluanți de mediu în modificările HRB încă nu a fost stabilit cu precizie.

BIBLIOGRAFIE

1 Boushey HA, Holtman MJ, Sheller JR, et al - *Bronchial hyperreactivity.* Am Rev Respir Dis 1980; 21:389-413

2 Chai H, Farr RS, Froehlich LA, et al - *Standardization of bronchial inhalation challenge procedures.* J Allergy Clin Immunol 1975; 56:323-327

3 Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PhH, et al - *Airway responsiveness. Stardandized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults.* Eur Respir J 1993; 6;(Suppl 16):53-83

4 Phillips YY, Jaeger JJ, Laube BL, Rosenthal RR - *Eucapnic voluntary hyperventilation of compressed gas mixture.* Am Rev Respir Dis 1985; 131:31-35

5 Belcher NG, Lee TH, Rees PJ - *Airway response to hypertonic saline, exercise and histamine challenges in bronchial asthma.* Eur Respir J 1989; 2:44-48

6 Durham SR, Craddock CF, Cookson WO, Benson MK - *Increases in airway responsiveness to histamine precede allergen-induced late asthmatic responses.* J Allergy Clin Immunol 1988; 82:764-770

7 Cockcroft DW, McParland CP, O'Byrne PM, et al - *Beclomethasone given after the early asthmatic response inhibits the late response and the increased methacholine responsiveness and cromolyn does not.* J Allergy Clin Immunol 1993; 91:1163-1168

8 Perrin B, Cartier A, Ghezzo H, et al - *Reassessment of the temporal patterns of bronchial obstruction after exposure to occupational sensitizing agents.* J Allergy Clin Immunol 1991; 87:630-639

9 Popa V, Singleton J - *Provocation dose and discriminant analysis in histamine bronchoprovocation. Are the current predictive data satisfactory?* Chest 1988; 94:466-475

10 Cockcroft DW, FEH - *Airway hyperresponsiveness: definition, measurement, and clinical relevance.* In: Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA, ed. Asthma its pathology and treatment. New York: Marcel Dekker, Inc, 1991; 51-72

11 Hopp RJ, Bewtra AK, Biven R, et al - Bronchial reactivity pattern in nonasthmatic parents of asthmatics. Ann Allergy 1988; 61:184-186

12 Verma VK, Cockcroft DW, Dosman JA - *Airway responsiveness to inhaled histamine in chronic obstructive airways disease.* Chest 1988;94:457-461

13 Varpela E, Lattinen LA, Keskinen H, et al - *Asthma, allergy, and bronchial hyperreactivity to histamine in patients with bronchiectasis.* Clin Allergy 1978; 8:273-280

14 Boulet LP, Milot J, LaForge J, Laviolette M - *Lymphocytic alveolitis and airway responsiveness in recently diagnosed sarcoidosis.* Sarcoidosis 1992; 9:43-48

15 Sasaki F, Ishizaki T, Mifune J, et al - *Bronchial hyperresponsiveness in patients with chronic congestive heart failure.* Chest 1990; 97:534-538

16 Casale TB, Rhodes BJ, Donnelly AL, et al - *Airway reactivity to methacholine in nonatopic asymptomatic adults.* J Appl Physiol 1988; 64:2558-2561

17 Stanescu DC, Frans A - *Bronchial asthma without increased airway reactivity.* Eur J Respir Dis 1982; 63:5-12

18 Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC, et al - *The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma and asthma symptoms.* Am Rev Respir Dis 1990;142:549-554

19 Adelroth E, Hargreave FE, Ramsdale EH - *Do physicians need objective measurements to diagnose asthma?* Am Rev Resp Dis 1986; 134:704-707

20 Britton J, Tattersfield AE - *Does measurement of bronchial hyperreactivity help in the clinical diagnosis of asthma?* Eur J Respir Dis 1986; 68:233-238

21 Muller BA, Leick CA, Suelzer M, et al - *Prognostic value of methacholine challenge in patients with respiratory symptoms.* J Allergy Clin Immunol 1994;94:77-87

22 Dales RE, Ernst P, Hanley JA, et al - *Prediction of airway reactivity from responses to a standardized respiratory symptom questionnaire.* Am Rev Respir Dis 1987;135:817-821

23 Smith L,McFadden ER - *Bronchial hyperreactivity revisited.* Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 74:454-469

24 Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE - *Airways responsiveness to histamine and metacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma.* Thorax 1981; 36:575-579

25 Josephs LK, Gregg I, Holgate ST - *Does non-specific bronchial hyperresponsiveness indicate the severity of asthma?* Eur Respir J 1990; 3:220-227

26 Josephs LK, Gregg I, Mullee MA, et al - *Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma: a longitudinal study.* Am Rev Respir Dis 1989; 140:350-357

27 Chhabra SK, Gaur SN, Khanna AK - *Clinical significance of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma.* Chest 1989; 96:596-600

28 Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, et al - *Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma.* Am Rev Respir Dis 1992; 145:669-674

29 Kay AB - *Asthma and inflammation.* J Allergy Clin Immunol 1991; 87:893-910

30 Bentley AM, Menz G, Storz CHR, et al - *Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic* asthma. Relationship

to symptoms and bronchial hyperresponsiveness. Am Rev Respir Dis 1992;146:500-506

31 Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, et al - *Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity.* Am Rev Respir Dis 1989;140:1745-1753

32 Foresi A, Bertorelli G, Pesci A, et al - *Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage and in bronchial biopsy in asthma during remission.* Chest 1990; 98:528-535

33 Sedgwick JB, Calhoun WJ, Gleich GJ, et al - *Immediate and late airway response of allergic rhinitis patients to segmental antigen challenge: characterization of eosinophil and mast cell mediators.* Am Rev Respir Dis 1991;144:1274-1281

34 Holgate ST - *Asthma: past, present and future.* Eur Respir J 1993; 6:1507-1520.

35 Ädelroth E, O'Byrne - *Inflammatory mechanisms in airway hyperresponsiveness.* In: Busse WW, Holgate ST, ed. Asthma and rhinitis. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1995:1067-1074

36 Gong HG Jr - *Health effects of air pollution.* Occupational Lung Dis 1992;13:201-214

37 Kienast K, Knorst M, Lubjuhn S, et al - *Nitrogen dioxide-induced reactive oxigen intermediates production by human alveolar macrophages and peripheral blood mononuclear cells.* Arch Environ Health 1994; 49:246-250

38 Beil M, Ulmer WT - *Wirkung von NO_2 im MAK-Bereich auf atemmechanik und bronchiale acetylcholinempfindlichkeit bei normalpersonen.* Int Arch Occup Environ Health 1976;38:31-44

39 Mohsenin V - *Airway responses to 2.0 ppm nitrogen dioxide in normal subjects.* Arch Environ Helath 1988; 43:242-246

40 Frampton MW, Morrow PE, Cox C, et al - *Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans.* Am Rev Resp Dis 1991;143:522-527

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Histologia, ultrastructura și biologia moleculară a paragangliomelor extraadrenale

Pavai Zoltán, Ludovic Seres-Sturm

Tumorile paraganglionare sunt o entitate relativ rară în practica clinică. În lucrarea de față am trecut în revistă aspectele morfologice generale normale și patologice ale acestui sistem și am discutat metodele și posibilitățile unui diagnostic complet și corect.
Cuvinte cheie: paragangliom, immunohistochimie, morfologie

The paragangliomas are relatively rare tumours in pathological practice and diagnosis. This paper presents de general aspects of normal and pathologic morphology of the paraganglionic system. The complete and efficient diagnostical methods are also discussed.
Key word: paragangliomas, immunohistochemistry, morphology

Sistemul paraganglionar este componenta majoră a sistemului neuroendocrin difuz. În timp ce sistemul paraganglionar, celulele C tiroidiene și melanocitele provin din celulele progenitoare ale crestei neurale, alte componente ale SND precum insulele pancreatice, corpusculii neuroepiteliali pulmonari, celulele neuroendocrine individual dispersate ale tractului gastrointestinal și ale plămânului, par să provină din neuroectoderm. Sistemul paraganglionar se divide în medulosuprarenală și sistemul paraganglionar extraadrenal.

Împărțirea anatomică a sistemului paraganglionar extraadrenal a fost făcută de Grimley și Glenner (1974):

-branchiomeric, care include corpusculul carotidian, jugulo-timpanic, subclavicular, laringian, coronar, aorticopulmonar și orbital;

-paraganglionul intravagal;

-paraganglionii aorticosimpatici asociați de sistemul simpatic. Acest grup este axial și se extinde de la arcul aortic până la vezica urinară și include corpusculul Zuckerkandl.

Tumorile provenite din sistemul branchiomeric și vagal sunt de obicei necromafine, cele aorticosimpatice sunt de obicei cromafine și secretă catecolamine la fel ca și feocromocitomul medulosuprarenalei.

ASPECTE HISTOLOGICE

Sistemul paraganglionar extraadrenal este compus predominant din celule principale (tip I), aranjate în cuiburi celulare compacte (Zellballen). Celulele principale sunt rotunde sau ovale, au un nucleu central și ultrastructural conțin vezicule cu "sâmbure" electrodens, delimitate de membrană sau granule neurosecretorii cu diametrul de 100-200 nm. Desmosomii lipsesc, uneori pot fi identificate mici joncțiuni primitive sau joncțiuni nerv-celulă (Grimley și Glenner, 1967). În jurul celulelor principale sunt celulele sustentaculare (tip II) asemănătoare celulelor satelite din ganglionii autonomi. La microscopia de rutină sunt greu de identificat deoarece seamănă foarte mult cu pericitele. Ele sunt fuziforme, cu procese citoplasmatice prelungite care înconjoară celulele de tip I, rezultând un aranjament mult compartimentat. Alte elemente sunt pericitele vasculare, celulele endoteliale și ocazional fibrele nervoase.

Recunoașterea coexistenței celulelor principale și sustentaculare este fundamentală pentru înțelegerea patologiei hiperplaziilor și tumorilor paraganglionare.

ASPECTUL HISTOLOGIC GENERAL AL PARAGANGLIOAMELOR

Din punct de vedere histologic majoritatea paragangliomelor extaadrenale imită structura glandei normale (Grimley și Glenner 1974), iar aspectul este o proliferare uniformă a celulelor rotunde sau poligonale, aranjate în cuiburi compacte, pe un fundal mult vascularizat. Celulele neoplazice sunt de obicei mai mari si neregulate la margini și pot apare multe atipii față de celulele principale. Prezintă citoplasmă amfofilă, eozinofilă sau clară. Nucleii pot fi centrali și la fel de mari sau mai mari decât ai celulelor normale. Aspectul cromatinei poate fi de

Catedra de Anatomie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 30.07.1997
Adresa pentru corespondență: Pávai Zoltán, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

la fin dispersat la hipercromic. Hipercromazia nucleară și celulele multinucleate se văd mai ales în regiunile ischemice. S-au descris și tipuri arhitecturale trabeculare, pseudoglandulare sau pseudorosettiforme, cu aspect carcinoid, de carcinom neuroendocrin sau tumoare neuroblastică. Unele tumori prezintă diferențiere cu celule fuziforme, tip denumit sarcomatoid (Lack și col.1979). Celule gangliocitare sunt văzute adesea în tumori duodenale sau de măduvă; ele sunt denumite paraganglioame gangliocitare. Deseori se poate observa o scleroză fibroasă de intensitate variabilă. Unele tumori, mai ales cele din regiunea jugulotimpanică, au un aspect mai puțin organoid și mai mult trabecular; adesea se observă invazia intracraniană sau infiltrarea structurilor vitale adiacente. Activitatea mitotică este probabil singurul criteriu care prezintă importanță prognostică.

ASPECTE CLINICE ȘI GENETICE ALE PARAGANGLIOAMELOR

Paragangliomele extraadrenale produc foarte rar simptome clinice. Majoritatea lor sunt solitare dar sporadic pot fi multiple și este cunoscut și tipul familial. Pot apare ca și componente ale sindroamelor endocrine multiple, iar susceptibilitatea familială pare să fie transmisă în mod autozomal dominant (Zaslav și col.1995). S-au evidențiat două regiuni implicate ale cromosomului 11 la locusurile 11q23 (PGL1) și 11q13.1 (PGL2). Tumoarea apare cu aproximativ 5 ani mai repede la copii decât la părinți (Baysal și col.1997). Nu apare sau se prezintă foarte rar la descendenții mamelor purtătoare (van-Gils și col.1992). Bazat pe studii familiale detailate, în paragangliomele glomului carotidian există o evidență puternică pentru presupunerea unei mutații în două etape cu inițializarea și promoția dezvoltării tumorii, similar mecanismului din retinoblastomul pigmentar (Parry și col. 1982). Pot fi importanți factorii de mediu cum ar fi hipoxia cronică patologică sau fiziologică sau altitudinea deoarece există o incidență crescută a paragangliomelor la indivizii care trăiesc la înălțimi mari.

În cazul unei urmăriri îndelungate, raportul incidenței malignizării diferă după localizare: la paragangliomul retroperitoneal 28-42%, la tumori laringiene 25%, la tumori ale corpusculului vagal 21%, pentru tumori aortico-pulmonare 13%, pentru tumori toracice 7%, pentru tumoarea jugulotimpanică 6%, pentru tumoarea vezicii urinare 5% și pentru paragangliomul glomului carotidian 2-9% .

METODE DE INVESTIGARE ȘI IDENTIFICARE A PARAGANGLIOAMELOR

Una dintre primele metode folosite pentu identificarea granulelor neurosecretoare din celulele neuroendocrine a fost tehnica argentafină Masson. Reacția argentafină are loc în celulele care conțin substanțe ca și serotonina, capabile să reducă argintul amoniacal în argint metalic; rezultatele sunt similare cu cele din tehnica cromafină. Reacția argirofilă necesită un agent reductor extern deoarece aminele sau peptidele din granulele neurosecretoare reduc doar în mică măsură și încet argintul în argint metalic. Metoda argirofilă identifică celulele argentafine și argirofile, iar metoda argentafină nu identifică celulele argirofile. Modificări ale tehnicii argirofile au fost făcute de Churukian-Schenk (1979), Pascual (1976) și Grimelius (1968). Noile tehnici au o sensibilitate relativă de 79-97% față de metoda Fontana -Masson (51%) (Smith și Haggit 1983). Paragangliomele extraadrenale de obicei sunt argirofile și rareori argentafine.

Studiile mai recente au demonstrat că tehnica Grimelius (argirofilă) se corelează cu immunoreacția Chromogranina A și reprezintă reacția histochimică pentru proteinele granulare structurale (Varndel și col. 1984).

Tehnica argirofilă de determinare a regiunilor organizatorice nucleare (AgNOR) poate fi utilă în diferențierea tumorilor solitare nerecurente de celelate tipuri cu o prognoză mai precară, dar nu are valoare concretă în diferențierea fină al cazurilor mai complicate (Mimi S. Gee și col. 1992).

MICROSCOPIA ELECTRONICĂ

Literatura prezintă niște aspecte relativ constante pentru diferențele comparative între paragangliomul benign, hiperplastic, neoplazic și malign. Paragangliomul (ca și paraganglionul) este compus din celule ovale, poligonale, cu nuclei centrali, formând cuiburi compacte; celulele pot fi de tip deschis (Figura 1) sau de tip întunecat (Figura 2). De asemenea, au fost descrise joncțiuni de tip desmosomal care arătau a tonofilamente. Acestea sunt probabil tight-junctions modificate și nu desmosoame adevărate. Studiile imunohistochimice au arătat absența citokeratinei și proteinelor specifice desmosoamelor cum ar fi desmoplakina. Au fost descrise filamente intermediare. Mai des au fost descrise glicogen intracitoplasmatic, corpusculi polisomali lamelari și uneori incluzii nucleare (Gordon și col.1983, Hull și col.1982). Aspectul diagnostic constant este prezența granulelor neurosecretoare. În cazurile neoplazice granulele sunt mult mai pleomorfe decât în celulele netumorale, cu o mărime între 40-400 nm (Grimley și Glenner 1967, Capella și Solcia 1971). Microscopia electronică poate fi foarte folositoare la studiul pieselor necrotice sau prost fixate deoarece granulele neurosecretoare sunt foarte rezistente la

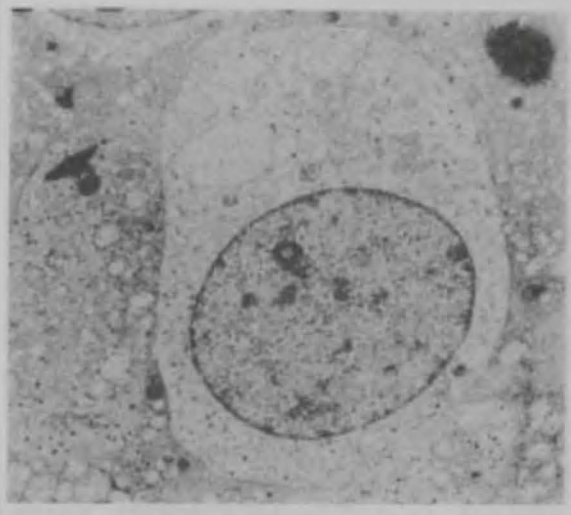


Figura 1. Chemodectom. Celulă tip deschis. 3400x

Figura 2. Chemodectom. Celulă tip întunecat, cu granule neurosecretoare. 3400x

fixarea greşită, în timp ce imunohistochimia necesită o fixare optimă.

Prezenţa celulelor sustentaculare în paraganglioamele benigne, nemetastazante, este discutată şi au fost raportate ca şi frecvente (Nabarra şi col. 1977), nefrecvente (Glenner şi Grimley 1974) sau absente (Capella şi Solcia 1971). Această discrepanţă indică lipsa organitelor diagnostice cum ar fi granulele neurosecretoare, numărul redus al celulelor sustentaculare, confuzia lor cu alte celule, mai ales pericite şi fixarea greşită. In cazuistica lor, Kliewer şi Cochran au găsit celule sustentaculare în marea majoritate a cazurilor nemetastazante, respectiv nu au fost menţionate celulele de tip doi în cazurile maligne (Kliewer şi col. 1989). În contrast, în hiperplazia glomului carotidian sau la subiecţii vârstnici se găseşte un număr crescut de celule sustentaculare şi celule Schwann (Hurst şi col. 1985). Dezavantajul major al microscopiei electronice este insensibilitatea sa la detectarea celulelor rare (în neoplazii) în absenţa unor organite specifice, factori ce contribuie la marile discrepanţe din literatură.

TEHNICI IMUNOHISTOCHIMICE

Tehnicile imunohistochimice pe de o parte au simplificat diagnosticul paraganglioamelor, iar pe de altă parte furnizează nişte informaţii care nu au fost accesibile cu tehnici pur morfologice. Bateria anticorpilor monoclonali şi policlonali ne ajută la identificarea tumorilor, hormonilor şi peptidelor specifice, oferind o nouă şansă în biologia paraganglioamelor şi în prevederea comportamentului clinic.

Există reagenţi pentru identificarea celulelor de tip I şi tip II. Markerii celulelor principale se pot divide în:1) markeri enzimatici- ex. *enolaza neuronală specifică* (NSE), 2) proteine specifice granulelor, ex. *chromogranina* şi antigena *HISL-19*, 3) proteinele veziculelor presinaptice ex. *sinaptofizina*, 4) proteine citoscheletale ex. *neurofilamentul*, 5) catecholamine şi indolamine *adrenalina, noradrenalina, dopamina şi serotonina*, 6) neuropeptide ca *enkefalina, VIP*, şi *corticotropina*, 7) proteine cu rol necunoscut ca *proteina product de genă 9,5* şi *glycoproteina asociată mielinei Leu-7*. Celulele sustentaculare sunt mai simple şi pot fi identificate prin 1) *proteina S100*, o proteină ce leagă calciul intranuclear şi intracitoplasmatic, cu rol necunoscut, 2) proteina citoscheletală *GFAP proteina acidă glial fibrilară*, 3) proteina neuroreceptoare *nerve growth factor receptor* (NGF-R) (Kliewer şi Cochran1989).

Unul din primii markeri utilizaţi în identificarea sistemului neuroendocrin difuz a fost enzima glicolitică *NSE* (Vinores şi col. 1984). Intensitatea colorației se corelează direct cu diferenţierea în ţesut neural sau neuroendocrin. NSE se găseşte în celulele principale şi intensitatea sa este mai mare în paraganglioamele benigne şi scăzută în tumorile maligne (Kliewer şi col. 1989). Anticorpii monoclonali sunt mai specifici şi au şi sensibilitatea necesară pentru identificarea tumorilor slab diferenţiate.

Chromogranina este o proteină structurală în granulele neurosecretoare ale celulelor principale, este mai puţin senzitivă decât NSE dar este specifică pentru celulele neuroendocrine. Chromogranina este o familie de trei proteine cu funcţia de a stabiliza matricea granulelor secretorii. Deoarece chromograninele sunt

proteine granulo-specifice, ele sunt indicatori excelenți ai diferențierii neuroendocrine; la fel, tumorile bine diferențiate conțin de obicei mai multe granule decât cele slab diferențiate. Folosirea sa este limitată din cauza sensibilității scăzute față de NSE, mai ales în tumorile slab granulare. Kliewer și col.(1989) au găsit că folosirea paralelă a NSE și chromograninei are o sensibilitate ce se apropie de 100%.

Synaptofizina este o glicoproteină membranară integrală, are rol în eliberarea calciu-dependentă a moleculelor neurotransmițătoare. Varianta monoclonală este un marker foarte sensibil și specific prentru tumorile neuroendocrine (Gould și col 1987). Este un marker neuroendocrin, mai bine exprimat decât chromogranina și nu este limitat de gradul de diferențiere a tumorii. Spre deosebire de NSE, ea nu se poate detecta în tumorile provenite din alte țesuturi decât cele neurale sau neuroendocrine.

Filamentele intermediare sunt proteine citoscheletale ubiquitare care au cinci clase majore: citokeratina în celulele epiteliale, vimentina în celulele mezenchimale, desmina în mușchi, neurofilamentul în celulele nervoase și G-FAP în celulele gliale. Deși inițial au fost evidențiate separat, în țesuturile normale și tumorale a fost demonstrată coexpresia unora. S-a propus ca tumorile SND să fie grupate în: 1) tumori neuroendocrine neurale care exprimă numai neurofilament și 2) tumori neuroendocrine epiteliale care pe lângă neurofilament coexpresează citokeratină și desmoplakină (Gould 1988). Faptul că paraganglioamele expresează neurofilament dar sunt negative pentru citokeratină și desmoplakină este foarte folositor în diferențierea lor de carcinoide și carcinoame neuroendocrine. Este surprinzător că acest fapt nu este suficient exploatat în literatură. Un studiu s-a apropiat de această problemă în cazul tumorilor laringiene (Googe și col 1988). Neurofilamentul este compus din combinații variate ale unor subunități biochimic și immunologic distincte, are trei subunități majore.

În paragangliomele extraadrenale secreția de catecolamine este mică față de feocromocitoame. Există o corelație între locul tumorii și secreția de catecolamine. Tumorile catecolamin - secretoare se localizează cu incidență crescută în vezica urinară, inimă și regiunea para-aortică. Tumorilor din regiunea jugulotimpanică sau a glomului carotidian rar li se asociază simptome clinice.

Pe lângă catecolamine, paraganglioamele sintetizează un număr mare de hormoni și neuropeptide. Multe neuropeptide au funcții specifice și acționează ca și neurotransmițători și hormoni endocrini/paracrini; de aceea le considerăm peptide reglatoare.

Peptidele pot fi eutopice și ectopice, depinzând de faptul că se sintetitează sau nu în organul normal. Metenkefalina, leuenkefalina, VIP și SP au fost identificate în corpusculul carotidian normal. Deși VIP și substanța P sunt localizate în fibrele nervoase din glanda normală, există o immunoreactivitate paradoxală a celulelor principale în neoplazii. Hormonii ectopici ai sistemului paraganglionar extraadrenal sunt: *corticotropina, hormonul alfamelanocitar stimulator, bombesina, calcitonina, gastrina, colecistokinina, glucagonul, insulina, molluscum cardioexcitatory peptid, neurotensina, neuropeptida Y, polipeptida pancreatică, somatostatina.* În unele studii extinse expresia neuropeptidelor variază în următorul fel: metenkefalina 73-75%, leuenkefalina 50-76%, VIP 0-43% (Figura 3), substanța P 31-39%, corticotropina 0-28%, hormonul alfa-melanocitar stimulator 11%, bombesina 11-23%, calcitonina 0-11%, gastrina 0-39%, colecistokinina, glucagonul, insulina, molluscum cardioexcitatory peptid, neurotensina 15%, neuropeptidul Y 0-32%, polipeptidul pancreatic 51-80%, somatostatina 28-90%. (Figura 4) (Warren și col 1985, Linnoila și col 1988, Buchler și col. 1985).

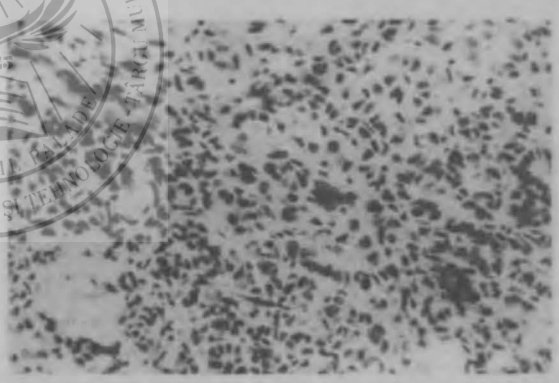


Figura 3. Tumoră paraganglionară, celule producătoare de VIP. 400x, Tehnica ABC, cromogen AEC

Paraganglioamele pot coexpresa catecolamine și peptide sau mai multe peptide în mod simultan. Linnoila și col. (1988) au demonstrat că paraganglioamele clinic maligne expresează semnificativ mai puține neuropeptide, cam două pe tumoare, în comparație cu paraganglioamele benigne care prezintă cam cinci pe tumoare. A fost demonstrată colorarea redusă pentru metenkefalină în tumorile maligne.

Proteina productul de genă 9,5 este o proteină solubilă de 27 kd cu funcție necunoscută. Este localizată difuz citoplasmatic; ca și NSE nu este dependentă de granule și este independentă de NSE (Rode și col. 1985).

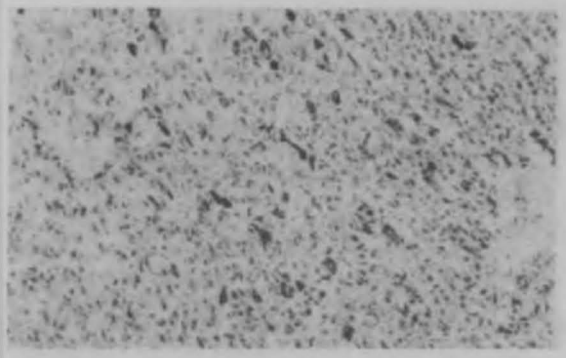


Figura 4. Tumoare paraganglionară retroperitoneală, celule producătoare de somatostatină. 200x, Tehnica ABC, cromogen DAB

HISL-19, anticorpul monoclonal pentru celule insulare umane a fost găsit pozitiv în tumorile SND, localizat în compartimentul solubil al granulelor neuroscretorii (Krisch și col. 1985).

Anticorpul monoclonal *HNK-1* (anti-Leu-7), marker pentru limfoblastul T uman în unele cazuri, a fost găsit pozitiv în tumori paraganglionare (Caillaud și col. 1984).

Dacă *PCNA*, antigenul nuclear al celulelor proliferative, prezintă o rată de 5% sau mai mare, împreună cu scăderea numărului celulelor pozitive la cromogranină A și S100 este un factor de rea prognoză (Garcia-Rojo și col 1993).

Există însă rare excepții în care celulele principale prezintă proteina S100 sau celule fuziforme asemănătoare cu cele sustentaculare reacționează cu markerii celulelor principale cum ar fi NSE, pgp9,5 sau neurofilamentul în unele paragangliome gangliocitare duodenale.

Proteina S100 este o proteină de 21-kd care leagă calciul și care a fost izolată prima dată din sistemul nervos (Moore 1965). În celulele de tip II este localizată în procesele citoplasmatice și nucleu. Prezența unui număr mare de celule tip II conferă prognostic bun paragangliomului (Achil-es și col. 1991).

Proteina fibrilară glială este un filament ntermediar de 49-kd, inițial izolat din plăci de scleroză multiplă (Eng și col. 1970). În sistemul nervos periferic este localizată în celulele Schwann, glia enterică, celulele satelite ganglionare, celulele de tip doi în paragangliome.

TGF-alfa- transforming growth factor alfa- este un polipeptid care se leagă de receptorul EGF epidermall growth factor) și stimulează creșterea celulelor; este probabil ca în tumorile neuroendo-crine să regleze creșterea celulelor tumorale prin mecanism autocrin (Nillson și col. 1995).

Factorul VIII- von Willebrand se poate utiliza pentru detectarea densității micro-vascularizației, angiogeneza corelând cu invazivitatea tumorii (Liu și col. 1996).

HIBRIDIZAREA ACIZILOR NUCLEARI

Tehnica de ADN recombinat și hibridizarea in situ au devenit rapid populare în rândul patologilor. Aplicarea acestor tehnici este încă la început dar probabil vor da rezultate în viitor.

Din tumori neuroendocrine, prin prezența mARN-ului au fost detectate cromogranina A, neuropeptida precursoare de tirozină, CGRP, propiomelanocortina, insulin-like growth factor.

Rolul oncogenelor în tumorogeneza umană la fel este intens studiat. Mecanismele propuse pentru acțiunea protooncogenelor sunt rearanjamentul genetic ilegitim, translocații cromozomiale cu pierderea reglării normale, mutații de punct și amplificarea protooncogenelor. Unele protooncogene și produsul lor au fost implicate în tumorogeneza neuroendocrină, de exemplu c-myc și N-myc care codifică nucleoproteine (proteine ce leagă ADN), c-ras care codifică proteina ce leagă guanozintrifosfatul, c-src care codifică tirozinkinaza.

S-au depistat modificări în raportul oncogenelor c-myc, bcl-2, c-jun, mai puțin c-erb-2, c-erb-3 (Wang și col. 1996)

BIBLIOGRAFIE

1 Glenner GG, Grimley PM - *Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptors).* In: Atlas of tumor pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1974; 2(pt 9):1-90

2 Grimley PM, Glenner GG - *Histology and ultrastructure of carotid body paragangliomas: comparison with the normal gland.* Cancer, 1967; 20:1473-1488

3 Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM - *Paragangliomas of the head and neck region: a pathologic study of tumors from 71 patients.* Hum Pathol, 1979; 10:191-218

4 Parry DM,Li FP, Strong LC, et al - *Carotid body tumors in humans: genetics and epidemiology.* JNCI, 1982; 68:573-578

5 Churukian CJ, Schenk EA - *A modification of Pascual"s argyrophil method.* J Histotechnol, 1979; 2:102-103

6 Pascual JSF - *A new method for easy demonstration of argyrophil cells.* Stain Technol, 1976; 51:231-135

7 Grimelius L - *A silver nitrate stain for alpha-2 cells in human pancreatic islets.* Acta Soc Med Ups, 1968; 73:243-278

8 Smith DM Jr, Haggit RC - *A comparative study of generic stains for carcinoid secretory granules.* Am J Surg Pathol, 1983; 7:61-68

9 Varndell IM, Bishop AE, Lloyd RV, et al - *Chromogranin A and Grimelius argyrophilia: a possible correlation.* Dig Dis Sci, 1984; 29:(suppl)935. Abstract

10 Gee Mimi S, Kliewer KE, Hinton DR, - *Nucleolar organizer regions in paragangliomas of the head and neck,* Arc Otolaryngol Head Neck Surg, 1992; 118:380-383

11 Zaslav AL, Myssiorek D, Mucia C, Fox JE - *Cytogenetic analysis of tissues from patients with familial paragangliomas of the head and neck.* Head-Neck, 1995; 17: 102-107

12 Van Gils AP, Van der Meyr AG, Hoogma RP, et al - *MRI screening of kindred at risk of developing paragan-*

gliomas: support of genomic imprinting in hereditary glomus tumours. Br J Cancer, 1992; 65: 903-907

13 Baysal BE, Farr JE, Rubinstein WS, Galus RA et al - *Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffin paragangliomas, on chromosome 11q23*; Am J Hum Genet, 1997; 60:121-132

14 Gordon RE, Taff ML, Schwartz IS, Kleinerman J - *Malignant retroperitoneal paraganglioma: unusual light and electron microscopy and biochemical assay*. Mt Sinai J Med, 1983; 50:507-513

15 Gould WE, Wiedemann B, Lee I, et al - *Synaptophysin expression in neuroendocrine neoplasms as determined by immunocytochemistry*. Am J Pathol, 1980; 126:243-257

16 Hull MT, Roth LM, Glover JL, Ealker PD - *Metastatic carotid body paraganglioma in von Hippel-Lindau disease: an electron microscopic study*. Arch Pathol Lab Med, 1982; 106:235-239

17 Nabarra B, Sonsino E, Andrianarison I - *Ultrastructure of a polysome-lamellae complex in a human paraganglioma*. Am J Pathol, 1977; 86:523-532

18 Capella C, Solcia E - *Optical and electron microscopical study of cytoplasmic granules in human carotid body tumours, and glomus jugulare tumours*. Virchows Arch B. 1971; 7:37-53

19 Kliewer KE, Wen DR, Cancilla PA, Cochran AJ - *Paragangliomas: assesment of prognosis by histological, immunohistochemical and ultrastructural tehniques*. Hum Pathol, 1989; 20:29-39

20 Hurst G, Heath D, Smith P - *Histological changes associated with aging of the human carotid body*. J Pathol, 1985; 147:181-187

21 Kliewer KE, Cochran AJ - *A review of the histology, ultrastructure, immunohistologz, and molecular biology of extra-adrenal paragangliomas*. Arch Pathol Lab Med, 1989; 113:1209-1218

22 Vinores SA, Bonnin JM, Rubinstein LJ, Marangos PJ - *Immunohistochemical demonstration of neuron-specific enolase in neoplasms of the CNS and other tissues*. Arch Pathol Lab Med, 1984; 108:536-540

23 Gould VE - *Neuroendocrine tumours*. Pathol Res Pract, 1988; 183:117-118

24 Googe PB, Ferry JA, Bhan AK, Dickersin GR, et al - *A comparison of paraganglioma, carcinoid zumor, and small cell carcinoma of the larynx*. Arch Pathol Lab Med, 1988; 112:809-815

25 Warren WH, Lee I, Gould VE, Memoli VA, Jao W - *Paragangliomas of the Head and neck: ultrastructural and immunohistochemical analysis*. Ultrastruct Pathol, 1985; 8:333-343

26 Linnoila RI, Lack EE, Steinberg SM,Keiser HR - *Deceased expression of neuropeptides in malignant paragangliomas: an immunohistochemical study*. Hum Pathol, 1988; 19:41-50

27 Büchler M, Malfertheiner P, Nbacyako K, et al - *A metastatic endocrine-neuroendocrine tumor of the ampulla of Vater with multiple endocrine immunoreaction. malignant paraganglioma*. Digestion. 1985; 31:54-59

28 Rode J, Dhillon AP, Doran JF, et al - *PGP 9.5, a new marker for human neuroendocrine tumors*. Histopathology, 1985; 9:147-158

29 Krisch K, Buxbaum P, Horvath G, et al - *Monoclonal antibody HISL-19 as an immunocytochemical probe for neuroendocrine differentation: an aplication in diagnostic pathology*. Am J Pathol, 1986; 123:100-108

30 Caillaud J-M,Benjelloun S, Braham K, Lipinski M - *HNK-1-defined antigen detected in paraffin embedded neuroectoderm tumors and those derived from cells of the amine precursor uptake and decarboxzlation system*. Cancer Res, 1984; 44:4432-4439

31 Garcia RM, Martinez GM, Gamallo AC, Patron RM - *New histopathologic data of prognostic value in extra-adrenal paragangliomas*. Med Clin Barc, 1993; 101:327-332

32 Moore BW - *A soluble protein characteristic of the nervous system*. Biochem Biophys Res Commun, 1965; 19:739-744

33 Achilles E, Padberg BC, Holl K, et al - *Immunocytochemistry of paragangliomas, value of staining for S100 protein and glial fibrillarzyacid protein in diagnosis and prognosis*. Histopathology, 1991;18:153-158

34 Eng LF, Gerstl B, Vanderhaeghen JJ - *A study of proteins in old multiple sclerosis plaques*. Trans Am Soc Neurochem, 1970; 1:42. Abstract

35 Nilsson O, Wangberg B, Kolby L, et al - *Expression of transforming growth factor alpha and its receptor in human neuroendocrine tumours*. Int J Cancer 1995; 60:645-651

36 Qiang Liu, Djuricin G, Staren ED, et al - *Tumor angiogenesis in pheochromocytomas and paragangliomas*. Surgery, 1996; 120:938-943

Endogenous and exogenous vulnerability in major depressions associating hypochondriac syndrome

Aurel Nireștean, Mihai Ardelean

Pornind de la premisa comorbidității dintre hipocondrie și depresie, studiul actual abordează situația particulară a depresiilor majore, care asociază sindromul hipocondriac confirmat ca un element de prognostic agravat. S-a urmărit stabilirea rolului personalității premorbide și pe cel al terenului familial în etiologia și dinamica fenomenologiei menționate. Studiul include un grup de pacienți spitalizați în Clinica Psihiatrică Târgu-Mureș în anii 1994-1995, care au fost incluși în categoria de referință conform celor mai recente clasificări nosologice. Ei au fost evaluați clinic, anamnestic și psihometric, atât intra cât și extraspitalicesc, într-un interval de 6 zile. Rezultatele confirmă contribuția etiopatogenetică a tulburărilor de personalitate de tip afectiv, obsesiv-compulsiv, isteric-narcisic, evitant și dependent precum și pe aceea a unor factori perinatali și de dezvoltare de tip afectiv și expresiv. Ei pledează pentru o vulnerabilitate mixtă endo-exogenă în depresiile majore care asociază sindromul hipocondriac.

Cuvinte cheie: sindrom hipocondriac, personalitate premorbidă, teren familial

Starting from the premise of comorbidity between hypochondria and depression, this study takes into consideration the particular case of major depression the picture of which includes the hypochondriac syndrome which has been revealed as a worsening element of prognosis. We have intended to set the role of the premorbide personality and that of the family background in the etiology and evolution of the mentioned phenomenology. The study includes a group of patients hospitalized in the Psychiatric Clinic of Târgu-Mureș between 1994-1995 who could be included in the reference category according to the most modern nosologic systems. They were evaluated clinically, anamnestically and psychometrically as inpatients and outpatients during an interval of 6 months. The results are a confirmation of etiopathogenetic contribution of personality disorders, of the affective, obsessive-compulsive, hysteric-narcissic, avoidant and dependent type as well as that of some perinatal and developmental factors of the affective and expressive type. They plead for both endogenous and exogenous vulnerability in major depressions which associate with the hypochondriac syndrome.

***Key words**: hypochondriac syndrome, premorbide personality, family background*

The present study views the adaptation of the vulnerability concept to the nosologic field created through the associations between the hypochondriasis and depressive states. It is part of the modern psychiatric tendencies trying to define the bio-psychical "markers" for the psychopathological vulnerability.[1,4,9,10,11,13,16,20]

Somatoform disturbancies have a special place between medicine and psychiatry, often benefiting from a non-psychiatric treatment. Their nosologic delimitation as well as some etiopathogenetic and therapeutic particularities is not fully elucidated and/or unanimously recognised. Therefore they are studied in combination with major depressions.

Hypochondriasis associated with depressive states, mostly of a reactive and involutive type, is motivated psycho-dynamically through the fact that the pain and physical suffering can represent in a self-punishment modality for past real or imaginary guilts a micromanic patient.[2,3]

In a socio-cultural perspective, there is a low tolerance to physical discomfort of the depressive patient, with the tendency of exaggerating the symptoms as well as giving negative significance to self perception and self definition.[2,13] In a metaphysical sense, the depressive hypochondriac connection is confirmed through the common source of the black bile and melancholic symptoms is in the right hypochondrium.

Irrespective of ethiological context, hypochondriasis, mostly the secondary type, quantitatively dominant, is an aggravating factor of depression.[3,11]

Reference to the personality is compulsory, it also being the endogenous component of vulnerability and favouring the adjustment of relations between diagnostic axes I and II.

Psychiatric Clinic, University of Medicine and Pharmacy Târgu-Mureș
Primit la redacție: 27. 01. 1997
Adresa pentru corespondență: Aurel Nireștean, Clinica de Psihiatrie Târgu-Mureș

Personality is also a major co-determinant of exogenous vulnerability, which is increased circumstantially by supraliminary stressing factors or by diminishing the social support network.[6,14,17,19] In this context the perinatal life events can be considered elements of the personality exogenesis. Mulder et al.[15] described the relation between temperament and the precocious parental protection in depressions with or without co-morbidity.

The approach of the premorbid personality-depressions, hypochondriasis, is justified also by the fact within the co-morbidity for axis I in depressions, the somatoform disturbances hold an ambigous place while in the case of axis II, the personality disorders have the first place - 50-61%.[17,21] Another argument is the reactualisation of the vulnerable personality for psychosis by Coryell et al,[15] Dubovsky et al,[7] Akiskal, Von Zersen et al., mentioned by,[13,16] that being able to be not only pathologic but also, apparently normal. In the same context we can place Gunderson's[8] recent studies that describe the non-specific character of hypochondriasis for personality disorders, predisposing to depression.

MATERIAL AND METHOD

246 patients hospitalised in the Psychiatric Clinic Tg.Mureş were studied between 1st of January-30th of June 1995. All of the needed antidepressive treatment for one or more major depressive episodes diagnosed according to DSM IV and ICD criteria. There were only patients that accepted the investigation schedule and patients who are excluded from mental retardation, schizophrenic or non-schizophrenic psychoses.

The patients were divided according to the primary or secondary type of depression and the presence or absence of the hypochondriac syndrome, it lasted for about 6 months.

The difficulty of differentiating somatoform disorders from the organic disorders motivates the study of secondary depressions.

The depressive-type patients without hypochondriac syndrome were examined as a reference group.

The complex and yet insufficiently elucidated ethiopathogenesis of hypochondriasis suggested the study of premorbid personality and of the precocious life events, the period and the length of their action during the personogenesis being appreciated.

We used the anamnesis, the heteroanamnesis and the clinical and psychological examinations. The heteroanamnesis involved mostly the colleagues, friends and neighbours as the depressive patients, either hospitalised or not. It tends to describe more personality deficiencies than heteroanamnesis provides, thing also described in recent studies of Zimmermann.[21] We also made use of the temperamental test, the Hamilton's scale for anxiety and depression with a minimum accepted score of 14 and a ten-question questionnaire.

The investigation schedule also included biographical data, the presence or absence of psychotic elements and their interference with the hypochondriac syndrome, the frequency and length of hospitalisation, its reaction modalities to the chemotherapeutic, psychotherapeutic and electroconvulsive treatment applied to 20% of patients.

The professional and socio-familial remission and the prognosis factors were also appreciated.

RESULTS

Among the 246 patients examined, 198 are with major primary depression - out of which 42 with hypochondriac syndrome and 48 with secondary major depression out of which 25 are with hypochondriac syndrome. The first category includes 20 patients with depressions of an involutive melancholiform type, 16 with unipolar depressions and 6 with major reactive depressions. The secondary major depressions appear in a decreasing order in arterial hypertension, cerebral aterosclerosis vasculopathy and diabetic vasculopathy, and Parkinsonism.

On the whole but also at the level of the described categories the feminine patients have a dominant position -75%, the urban ones-62%, the 5th and 6th age decades ones-36%, the housewives-11%, the unemployed and jobless ones-5%.

The comorbidity study on axis II in primary major depressions with hypochondriac syndrome shows the presence of personality disorders in personalities of an affective type-30%, of a hysteric and narcissic type-20%, of an avoidant type-7%, and of an obsessive-compulsive-type-5%(2 patients).

In the case of secondary major depressions with hypochondriac syndrome, comorbidity on axis II. I can be described in 80% of cases (20 patients), obsessive-compulsive type of personality in 35%, narcissic-type in 20%, dependent-type in 15%, avoidant and affective-depressive type in 5% each.

The study of childhood life-events is relevant in the case of 13 patients from the first category and 9 from the second one. They are as follows: repeated psychotraumas due to intrafamilial conflicts-8 cases; affective deficiencies through the prolonged or definitive parting up with one of the parents-5 cases; major frustrations in the educational process motivated economically or conjuncturally-3 cases; vicious comportamental models due to hyperexpressivity, demonstrability

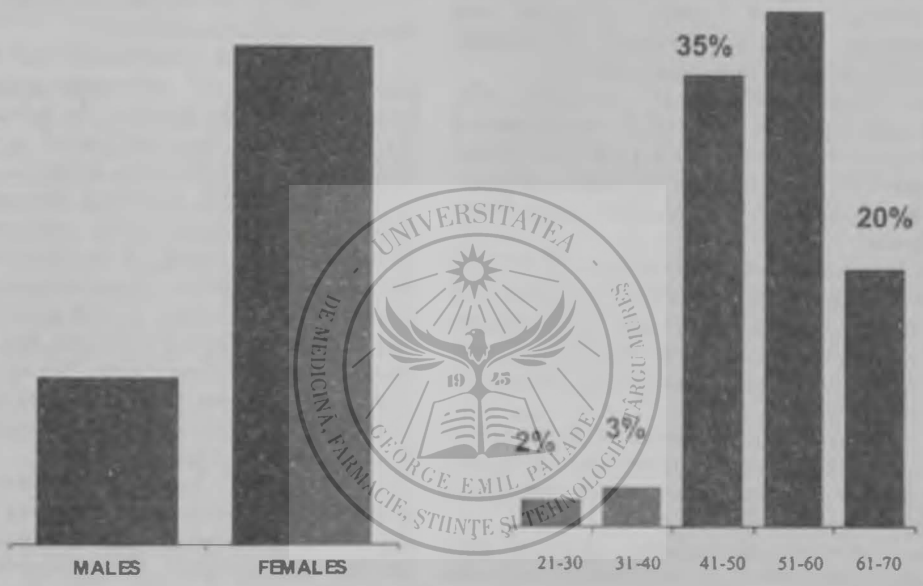
Table I. Composition of group according to nosologic criteria

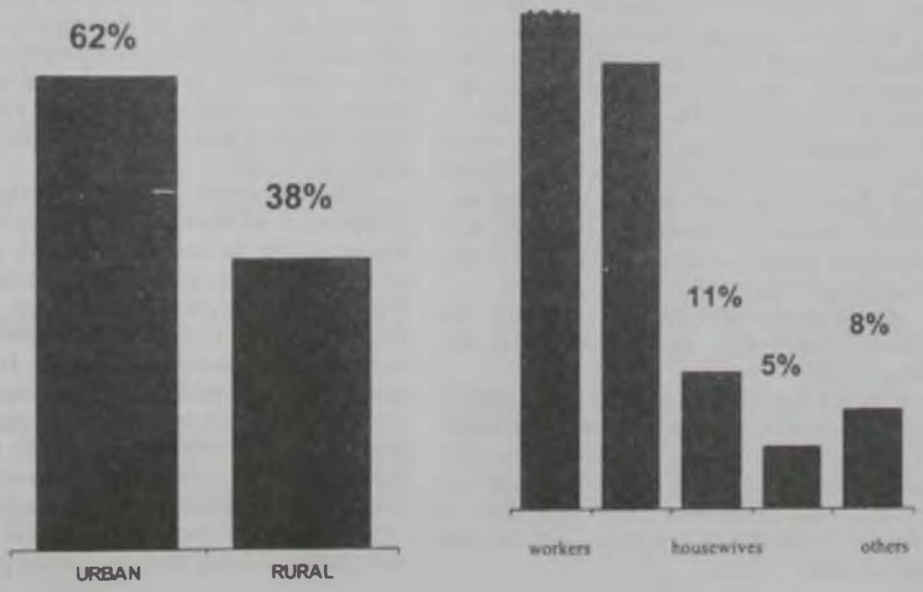
Diagnostic	With hypochon-driac syndrome associated	Without hypochon-driac syndrome associated	Total
Major primary depression	156	42	198
Major secondary depression	25	23	48

Table II. Composition of group according to nosologic criteria

Diagnostic	Subtypes	Nr.of cases
Major	Melancholiform-involutive	20
Primary	Unipolar	16
Depression	Reactive	6
Major	Arterial hypertension	14
Secondary	Diabetic and atherosclerotic vasculopathies	8
Depression	Parkinsonism	3

Table III. Composition of group according to biographical criteria





UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE GEORGE EMIL PALADE 1925 TÂRGU MUREȘ

Table IV. Comorbidity between axis I and II

Axis I	Axis II (personality) Affective	Hysteric narcisiic	Dependent	Avoidant	Obsessive compulsive	Total
Major Primary Depression	30%	20%	-	7%	5%	62%
Major Secondary Depression	5%	20%	15%	5%	35%	80%

andsuggestibility from the personal style of first-degree relatives in 6 cases. Excepting the psychotraumas, we have considered only the life-events with a length of minimum 6 months.

The delirant-hallucinatory psychotic elements congruent with depression are present in the case of 35% patients with primary depressions and 15% patients with secondary depressions, the hypochondriac delirium being present in 5 patients.

The hospitalisation frequency which in 80% of cases corresponds to that of reccurences is 2,0 times higher than the reference group particularly for the tardive-melancholiform depressions, unipolar depressions and secondary depressions in arterial hypertension.

As compared to non-psychotic depressions, in the case of the psychotic ones, the reccurences tend to have a psychotic character too, regardless of the hypochondriac syndrome.

The obsessive-compulsive characteristics favour the reccurences irrespective of the presence of psychotic elements.

The 1 / 2 length of hospitalized depressions was 3,5 weeks for primary depressions and 4,2 weeks for secondary depressions which associate hypochondriasis, exceeding with 5 and 6 days respectively the values from the reference group.

The remissional phases particularities were appreciated after an intra and extra hospitalised treatment. For all the studied categories, the hypochondriac element dominates the pre- and post-psychotic phases, associating also the panic attacks in 60% of the cases.

In tardive melancholiform depressions the onset is even disguised by the hypochondriac elements sometimes.

In 80% of the patients, the psychopathologic remission was evidently inferior as compared to the reference group, the quality of the aggravating factor of the hypochondriasis for depression being confirmed. The same fact is valid for the professional remission but not for the familial one.

DISCUSSIONS

Our study reconfirms the dominance of the secondary hypochondriasis.

It shows the preferential and biologically, psycho-socially and spiritually multi-motivated involvement of the females, the urban people, of the adult and preinvolutive period, as well as those with low or uncertain socio-economic status.

The personality disorders dominate in hypochondriasis associated with secondary depressions, this act pleading for the character of severity due to association of personological and organic ethiologic factors, as well as for the relationship between hypochondriasis and the endogenous-type of vulnerability. We also found 12-30% more premorbid personality disorders caused by the hypochondriac elements compared with the reference group.

On the other hand, if in primary major depressions the personality disorders of affective-depressive and hysteric type dominate, in the case of the other category, the obsessive-compulsive narcissistic and dependent types are significant. Some characteristics of the latter prove to be also vulnerability factors for the hypertensive, atherosclerotic and metabolic vasculopathies. The hysteric, narcissistic, avoidant and dependent-type elements are sometimes associated and favour persistent major depressions irrespective of their primary or secondary character.

The frequency of the life-events implied as components of the exogenous-type of vulnerability, is double in comparison with the reference group. Factors as affective maternal or paternal-type deficiencies, the limitation of self-independence by stress and hyperexpressive-demonstrative conducts perceived as model, favour depressions associated with hypochondriasis.

The psychotic symptoms congruent with depression are present mostly in the primary type pleading for the predominantly endogenous character of the depressive-hypochondriac phenomenology. It has been found that there is a positive correlation among the premorbid personality of

affective-depressive type, affective familial antecedents and the psychotic character of the major depressions, a statement also confirmed by recent studies.[12,20]

Hypochondriasis determines an increase of the length of the depressive episodes and of their frequency.

Hypochondriac symptoms seem to be a sign of pre- and also post-psychotic periods being also involved in the family type of remission. This one being dependent on the temperamental particularities and sometimes on the hereditary somatical morbidity of a micro-group centered and/or dominated by the patient's person proved to be quantitatively and qualitatively superior especially in the secondary depressions versus the psychopathologic and professional remissions.

CONCLUSIONS

In major depressions associating hypochondriac syndrome, the favourable prognosis factors are as follows: a harmonious premorbid personality and precocious and accute onset, the belonging to males and rural area, the absence of somatic diseases and adequate social-economic status.

The proposed markers of the vulnerability for the depressions aggravated by hypochondriasis are: temperamental features of hysteric, narcissistic-avoidant, dependent and obsessive-compulsive type as well as the tendency towards dramatization, imaginative richness, the vital need to be accepted by the others even in the position of a suffering one, lack of self confidence, rigidity and meticulosity in self-evaluating one's body. In the same context some types of life events that act hazardously in the first 6 years of the institutionalised educational process and of the proper socialisation could be involved.

Familial affective and comportamental type of factors are involved both in the premorbid and rehabilitative phases of the disease.

Regarded as a chronic obsessive patient or as a false depressive one, the hypochondriac patient still remains an enigmatic character but certainly dependent on personality and affective pathology.

BIBLIOGRAPHY

1. Alnaes R, Torgresen S - *Personality and personality disorders among patients with major depression in combination with dysthmic or cyclothymic disorders.* Acta Psychiatr Scand 1989; 79:363-369
2. Athanasiu A - *Elemente de psihologie*, Ed Academiei, Bucureşti, 1985
3. Barsky DJ - *Somatoform disorders.* In Kaplan HI, Sadock BJ: Comprehensive textbook of Psychiatry, Vol I, 1009-1028, Willams and Co, Wilkins, 1989
4. Clark LA, Watson D, Mineka S - *Temperament, personality and the mood and anxiety disorders.* J Abnorm.Psychol, 1994; 103:103-106
5. Coryell W, Keller M, Lavori O, Endicott J - *Affective syndromes, psychotic features and prognosis.* Arch Gen Psychiatry, 1990; 47:651-657
6. Costello CG - *Social factors associated with a depression: a restrospective community study.* Psychol Med, 1982; 12:329-339
7. Dubovsky SL, Thomas M - *Psychotic depression: advances in conceptualisation and treatment.* Hosp Community Psychiatry, 1992; 43:1189-1198
8. Gunderson JG, Philipps KA, Triebwasser J, Hirschfeld RMA - *The diagnostic interview for depressive personality.* Am J Psychiatry, 1994; 151:1300-1311
9. Hirschfeld RMA, Klerman GL, Andreasen NC, Clayton PJ, Keller MB - *Psycho-social predictors of chronicity in depressed patients.* Br J of Psychiatry, 1986; 148:648-654
10. Kendler KS, Eaves LJ - *Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness.* Am J Psychiatry, 1986; 143:279-289
11. Kendler SK, Kessler RC, Walters EE, Maclean C, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ - *Stressfull life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women.* Am J Psychiatry, 1995; 152:833-842
12. Kendler KS, Roy MA - *Validity of diagnosis of lifetime major depression obtained by personal interview versus family history.* Am J Psychiatry, 152:1608-1614
13. Lazarescu M - *Psihopatologie clinică.* Ed Helicon, Timişoara, 1994
14. Maier W, Lichtermann D, Minges J, Heun R - *Personality traits in subjects at risk for unipolar ajor depression - a family study perspective.* J Affect Disord, 1992; 24:153-164
15. Mulder RT, Joyce PR, Cloninger CR - *Temperament and early environment influence comorbidity and personality disorders in major depressions.* Compr Psychiatry, 1994; 35:225-233
16. Perris H, Von Knorring L, Perris C - *Generic vulnerability for depression and life events.* Neuropsychobiology, 1982; 8:241-247
17. Philips KA, Gunderson JG, Hirschfeld RMA, Smith LE - *A Review of the depressive personality.* Am J Psychiatry, 1990; 147:830-837
18. Pollitt J - *The relationship between genetic and precipitating factors in depressive illness.* Br J Psychiatry, 1972; 121:67-70
19. Sanderson WC, Wetzler S, Beck AT et al - *Prevalence of personality disorders in patients with major depression and dysthmia,* Psychiatry Res, 1992; 42:93-99,
20. Sands JR, Harrow M - *Vulnerability to psychosis in unipolar major depression: is premorbid functioning involved?* Am J Psychiatry, 1995; 152:1009-1015
21. Zimmerann M, Pfohl B, Coryell W, Stangl D, Corenthal C - *Diagnosing peronality disorder in depressed patients; a comparison of patient and informant interviews.* Arch Gen Psychiatry, 1988; 45:733-737

Ultrastructural modifications occurring during the growing period of the rat's infrapatellar synovial membrane

Lucian Bogdan Solomon, Ludovic Seres-Sturm[1]

Lucrarea descrie modificările structurale înregistrate la nivelul membranei sinoviale infrapatelare de șobolan între vârsta de 3 săptămâni și cea de 3 luni. Studiul optic și electronomicroscopic a demonstrat că în cursul perioadei de creștere are loc o scădere a numărului global de sinoviocite și a matricei intersinoviocitare împreună cu dezvoltarea unui strat fibros între intimă și stratul grăsos subiacent. De asemenea a fost înregistrată o scădere a numărului de capilare fenestrate si nefenestrate. Cu excepția unei reduceri a volumului vacuolelor din sinoviocitele bordante ale spațiului articular, nu au fost înregistrate modificări în ultrastructura sinoviocitelor și în proporția dintre diferitele tipuri sinoviocitare. Aceste diferențe înregistrate între cele două grupe de vârstă sugerează dezvoltarea unei creșteri a rezistenței mecanice a membranei sinoviale în detrimentul ratei de schimb dintre sânge și sinovie.

Cuvinte cheie: membrană sinovială, șobolan, creștere

We describe the optic and electron microscopic modifications that occur in the rat infrapatellar synovial membrane from three weeks of age (when they are in a developmental stage equivalent to the human newborn), until the age of three months (adulthood). Our findings demonstrated during this growing period an overall reduction of the intimal cell population with a decrease of the matrix volume, and the development of an intermediate fibrous layer between the intima and the subjacent fat cells. Both the fenestrated capillaries and the total number of synovial blood vessels decreased. The morphology and the proportion between the different synoviocytic types remained mostly unchanged. The only noticeable difference was the reduction in the size of the vacuoles of the cells facing the joint cavity. These morphological changes during the growing period of the rat infrapatellar synovial membrane, suggest the gain of more mechanical strength in the detriment of the blood-synovial-synovium exchange rate.

***Key words**: synovial membrane, rat, growing*

Very few reports describe the age related modifications that occur in the synovial membrane.[2,3,7,10] Most of these papers examined the synovial membrane from only one area of the knee joint: the infrapatellar fat pad,[3,7] or the suprapatellar bursa.[2] It is known that the synovial cell population differs from one type of synovial membrane to the other and that the different types of synovial membrane are predominant in the different parts of the knee joint.[5] In our previous report,[10] we analyzed the optic microscopic age related modifications in the human knee synovial membrane on samples prelevated at autopsy from different areas of the joint: infrapatellar fat, suprapatellar bursa and medial collateral ligament. Even if the synovial tissue had a normal macroscopic aspect and none of the patients had any recorded joint pathologic event, it is difficult to state the lacking of any previous pathology, which are known to produce ultrastructural changes like the modification in the proportion of the type A and B synoviocytes.[9] As the rat model is one of the mostly used in the study of experimental arthritis, and the only other report on rat synovial membrane aging is examining the suprapatellar bursa, we tried to evaluate the modifications that occur in the rat infrapatellar synovial membrane from the age they open their eyes, equivalent to the developmental stage of the human newborn, until adulthood.

Department of Anatomy, University of Sibiu School of Medicine
[1]Department of Anatomy, Medical University of Târgu-Mureș, Romania
Primit la redacție: 24. 03. 1997
Adresa pentru corespondență: Lucian Bogdan Solomon, Department of Anatomy, University of Sibiu School of Medicine

MATERIAL AND METHODS

We used ten Sprague-Dawley rats divided in two age groups (five in each): three weeks, and three months old. The animals were killed by decapitation and the knee capsules between the two collateral ligaments were removed "en block" (including patella) from both sides through an antero-median approach and were immediately immersed in freshly prepared 4% glutaraldehyde in 0.2 M collidine buffer. After 20 min the synovial membrane from the infrapatellar fat pad was

removed from the capsules under a dissecting microscope, minced in 1 mm^3 blocks and refixed in glutaraldehyde for an additional hour. Secondary fixation was done in a solution of 2% OsO_4 and 3% potassium ferrocyanide for two hours. The synovial blocks were dehydrated in up graded ethanols and embedded in Epon. Thick sections were cut with a glass knife, stained with toluidine blue, and examined under a Zeiss Axiophot light microscope. Thin sections were cut with a diamond knife, mounted on copper grids, stained with urinyl acetate and lead citrate, and examined under a JEOL 2000 electron microscope operated at 42-60 kV. The synovial intima was photographed as a hole at a low power magnification. As its structure appeared uniform we then photographed individually the first thirty cells containing a nucleus, from each side of one section.[8] The synoviocites were classified according to Barland: type A cells cytoplasm contains a large number of vesicles and vacuoles, a moderate to high represented Golgi complex and little granular endoplasmic reticulum; type B cells cytoplasm contains mainly rough endoplasmic reticulum with little to no vesicles, vacuoles and Golgi complexes. Type AB cells have an intermediate structure.[1] The cytoplasmic organelles in each photographed cell were graded on a scale from 0 to 3 (0-absent; 1-scarce; 2-moderately represented; 3-highly represented).[7] The same scale was used to appreciate the lining vascular density, and the fenestration of the capillaries. The statistical analysis and data comparison were done with the Student's t test.[4]

Figure 1. Gross appearance of the infrapatellar synovial membrane in three month old rats. Arrows - synoviocites (note the apparent membrane discontinuity between the synoviocites); Arrow heads - fibroblasts; Asterix - collagen bundles (note the abundant fibrous tissue that separates the lining from the fat cells); fc - fat cell; bv - blood vessel. Toluidine blue, X 630.

RESULTS

The light microscopy demonstrated the synovial lining covering the Hoffas' fat pad. In the three week old rats the synovial lining was formed by 3-4 rows of cells. The subsynovial layer was formed predominantly by large fat cells surrounded by connective matrix and an equal amount of other cell types. In the three month old rats the synovial lining was formed by 1-2 rows of cells, and when examined with the light microscope it appeared to be discontinuous (Figure 1). In this group of rats the lining was separated from the subsynovial fat by a fibrous layer of collagen bundles and fibroblasts, at least as thick as the lining. From place to place the lining was separated from this fibrous layer by areas of subintimal cavitation. Changes were observed as well in the configuration of the infrapatellar fat pad which was more dense with little or no matrix, and the fat cells in close contact with each other. The number of blood vessels decreased during the examined period, and we also noticed a reduction of the fenestrated capillaries and an increase in the mean distance between the synoviocites and the blood vessels (Table 1).

Table I. Lining capillary density, percentage of fenestration and mean distance between the vessels and the synoviocites.

Age group	Density	% of fenstrated capillaries	Mean distance
3 weeks	2.1 +/- 0.3	75	4 +/- 0.6$^{\mu}$
3 month	1.7 +/- 0.3	63	7 +/- 0.5

The electron microscopic examination confirmed all the light microscopic findings but the one, regarding the discontinuity of the lining in the adult rats. We could not find any area of discontinuity, and the apparent discontinuous lining in the light microscopic examination proved to be formed by thin irregular digitiform extensions of the nearby synovial cells (Figure 3). The low power electron-microscopic photographs demonstrated the synoviocites presenting very irregular shapes with long interdigitating cytoplasmic extensions. Only two fifth of the sectioned cells contained a nucleus. The majority of the cellular sections not containing a nucleus were situated, in both groups, along the surface of the lining. In the three week old rats the synoviocites were close to each other towards the surface of the lining and more loose, deeper where they were separated by large amounts of collagen fibers (Figure 2B). All the cellular sections along the surface of the membrane corresponded to the type A synoviocites.[1,6,8] This

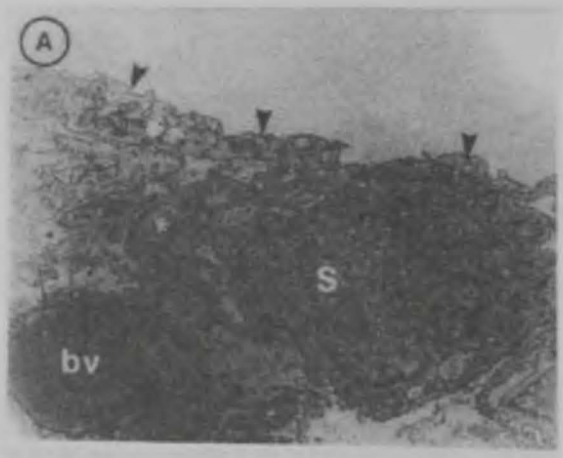


Figure 2A

Figure 2B

Figure 2 A and B. Electron-microscopic appearance of the infrapatellar synovial membrane in the three week old rats. Arrowheads - cytoplasmic extensions lining the articular space; S - synoviocytes (the marked synoviocyte in Figure A represents a type A synoviocyte; in Figure B the upper marked represents an unclassifiable synoviocyte and the lower marked one, a type B synoviocyte); Asterix - large vacuoles in the cells facing the articular space; White arrows - abundant collagen bundles in the matrix surrounding the type AB and B synoviocytes; bv - capillary with; Black arrows - fenestrations in the capillary wall. X 5000.

aspect changed towards the type B synoviocites[1,6,8] when moving towards the deeper layers of the lining. We noted a large number of capillaries between the synoviocites, close to the articular space, all of them presenting numerous fenestrations and demonstrating a high exchange rate (Figure 2A). In the three month old rats the aspect was similar with respect to the stratigraphic distribution of the two types of synoviocites, type A facing the articular space and type B towards the subsynovial layer. The major difference as marked also by the light microscopic examination was the decreased number of cells, arranged in just one to two layers, and the interposition of a thick fibrous layer between the lining and the infrapatellar fat pad. No major difference could be noticed between the synoviocites in the two groups with the exception of the aspect of the vacuoles in the synoviocytes facing the articular cavity, these being much larger and numerous in the three week old animals (Figures 2 and 3; Table 2). The synovial blood vessels in the adult group presented a thicker wall with a lesser number of fenestrations. Even if the distance between most of these vessels and the articular cavity did not change much due to the reduction of the lining thickness, we could not encounter any capillary in the close vicinity of any synoviocite, all of these vessels being "embedded" in the new developed fibrous layer.

Table II. Percentage of the different types of synoviocytes in the two animal groups

Animal group	Type A cells	Type B cells	Type AB cells	Unidentifiable cells
3 week old animals	32 +/- 3.7	25 +/- 2.8	41 +/- 4.2	2 +/- 0.35
3 month old animals	34 +/- 5.3	23 +/- 4.3	42 +/- 3.3	1 +/- 0.8

DISCUSSION

The light microscopic examination of the rat infrapatellar synovial membrane in these two groups demonstrated an overall reduction of the lining cellularity (confirming other studies[2,3]), with a reduction from 3-4 cell rows to 1-2 cell rows. In parallel, the thinning of the lining was associated with the development of a strong subsynovial fibrous layer, rich in fibroblasts (Figure 1). Other modifications included a reduction of the intercellular matrix with an increase of the cellular and fibrilar density; and a reduction in the number of synovial blood vessels. The electron microscopic examination presented

Table III. Cytoplasmic organelles in the different synoviocitic types in the two age groups. The numbers express means of findings according to the scale from 0 to 3: 0-absent; 1-scarce; 2-moderate; 3-highly represented

Synovio/ Organelles	3 week old rats			3 month old rats		
	Type A	Type B	Type AB	Type A	Type B	Type AB
Rough end. reticulum	0.6	2.5	1.6	0.7	2.4	1.9
Golgi complexes	2.2	0.4	1.7	2.5	0.6	1.8
Lisosomes	1.6	1.8	1.8	1.7	1.6	1.7
Mitochondria	2.4	1.2	1.5	2.3	1.4	1.5
Pinocytic vesicles	2.5	2.4	2.4	2 4	2.5	2.3
Vacuoles	2.7	0.3	1.8	2.6	0.4	1.7

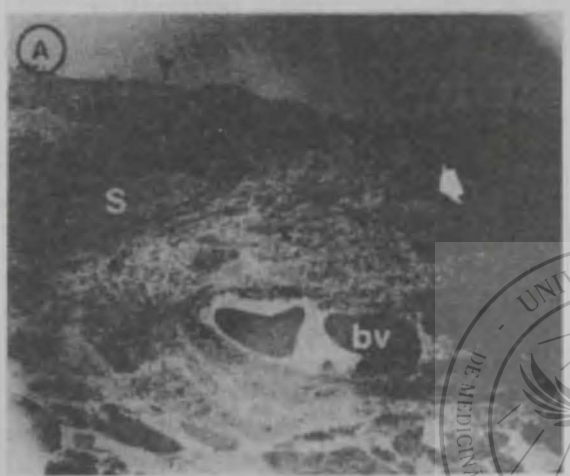


Figure 3A

Figure 3B

Figure 3 A and B. Electron-microscopic appearance of the infrapatellar synovial membrane in the three month old rats. Arrowheads - cytoplasmic extensions lining the articular space; S - synoviocite (type AB); bv - blood vessel; Arrows - collagen bundles located deep to the synoviocites. Figure A - X 2000; Figure B - X 5000.

some interesting features: No significant difference ($p<0.01$) was found between the proportion of the different synoviocytic types in the two age groups (Table 2). Even more, with the exception of the reduction in size of the vacuoles of the type A synoviocytes facing the articular cavity in the adult animals, there was no morphological difference ($p<0.01$) between the different synoviocytes in the two groups (Table 3). The majority of the cells were of AB type. As opposed to other reports,[3] even in the 3 week old animals we found the type A synoviocites more frequently than the type B ones. All these cell counts and their morphological examinations were done for the cell sections containing a nucleus. The majority of the cell sections represented cellular prelongations, with no nuclear content (3/5). These were located mainly in contact with the articular surface (Figures 2 and 3) and because most of them could not be traced to their main cellular body they were not considered when analyzing these data. However, a number of serial sections demonstrated that they represented mainly digitiform extensions of the first two rows of synoviocytes, and they also represented evidence of the potential change of the aspect of the same synoviocyte from one type to the other. This argument was also presented by others studies.[3,6] It is interesting to observe in both groups, that all the lining cell sections facing the articular space had type A synoviocytic features, and all the lining cell sections facing the subsynovial layer had type B synoviocytic features. As opposed to other structural reports[2,3,7] on synovial membrane, we could not find any area of lining discontinuity, even in the adult rats. Even if the cellular characteristics have not changed from one group to the other but only the number of cells diminished, this was associated with changes in the intercellular substance. The matrix between the synoviocites diminished bringing the cells closer to each other. The abundant collagen fibbers located between the synoviocytes in the three week old animals (Figure 2), appeared to move towards the newly developed fibrous layer (Figures 1 and 3), as if the deep located type B synoviocytes are synthesizing more and more collagen which will gradually form a fibrous layer. Overall, these morphological changes cre-

ated the impression that the deeper layers of synoviocites in the three weeks old rats differentiated into the fibrous tissue located between the lining and the infrapatellar fat pad in the three month old rats. This strengthening of the membrane appears logical from the mechanical point of view of the increased chance of laceration of the membrane between the femur and the tibia in the adult animals. A possible proof for this potential tearing of the membrane is the intraintimal and subintimal cavitation observed in the adult animals. It is also worth noting the change that occurred in the synovial vessels. Even if there is a small decrease in the total number of vessels of the synovial membrane, and in the number of fenestrated capillaries, the biggest difference appears to be the almost doubling of the mean distance between the capillaries and the nearby synovicytes. This suggests two things: first, that the exchange rate between the blood and the synovium decreases (suggested also by the diminishment of the size of vacuoles in the type A synoviocytes facing the articular space); and second, that the synoviocytes in the examined area are either reducing their metabolism, or they increase the use of synovium as a nutrient source. In conclusion, our findings suggest that during the growing period the rat infrapatellar synovial membrane undergoes the following changes: an overall reduction of the lining cell population with the development of an intermediate subsynovial fibrous layer, and a reduction of the vascularisation of the membrane.

BIBLIOGRAFY

1 BARLAND P, NOVIKOFF AB -*Electron microscopy of the human synovial membrane*. J Cell Biol, 1962; 14:207-220

2 BRIZZI E - *Ultrastructural aspects of the synovial membrane of newborn and adult rats*. Sperimentale, 1967; 1117, 5:315-339

3 JILANI M, GHADIALLY FN - *An ultrastructural study of age-associated changes in the rabbit synovial membrane*. J Anat 1986; 146:201-215

4 KNAPP GR, MILLER MC - *Clinical Epidemiology And Biostatistics*, Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins III, 1992

5 LUKOSHEK M, ADDICKS K - Histologische, morphometrische Untersuchung der menschichen Synovialmembran. Z Orthop, 1991; 129:136-140

6 MOELLER GRAABAEK P - *Ultrastructural evidence for two distinct types of synoviocytes in rat synovial membrane*. J Ultrastruct Res 1982; 78:321-339

7 PASQUALI-RONCHETTI I, FRIZZIERO L, GUERRA D, et al - *Aging of the human synovium*: An In Vivo and Ex Vivo Morphological Study. Sem Arth Rheum 1992; 21, 6:400-414

8 ROY S, GHADIALLY FN - *Ultrastructure of normal rat synovial membrane*. Ann Rheum Dis 1967; 26:26-37

9 ROY S, GHADIALLY FN, CRANE WAJ - *Synovial membrane in traumatic effusion. ultrastructure and autoradiography with tritiated leucine*. Ann Rheum Dis 1966; 25;259-271

10 SOLOMON LB, SERES-STURM L, COSTACHE M - *Corelatu morfofunctionale generate de particularitati ale morfologiei si microvascularizatiei membranei sinoviale umane*. Acta Anatomica Romanica, 1996; 2, 1:64-65

Efectul citotoxic al cromului hexavalent asupra unei tulpini levurice (MH 29511)

Ábrám Zoltán, Péter Mihály, Máthé János

Studiul a fost comparativ, urmărind efectele diferitelor concentrații de crom(VI) în comparație cu citotoxicitatea altor metale (crom trivalent și mercur). Pentru analizele citotoxice in vitro efectuate am utilizat ca substrat biologic o tulpină levurică și un mediu lichid. Rezultatele s-au prezentat sub formă de curbe de supraviețuire unde valorile 100% reprezintă numărul de pornire al coloniilor de levuri. Pe baza lor am ajuns la următoarele concluzii mai importante: 1. Cromul (VI) reduce viabilitatea celulelor tulpinii levurice folosite direct proporțional cu creșterea concentrației. 2. Experiențele noastre comparative folosind soluții cu 0,05 mg/l Cr^{6+} respectiv Cr^{3+} arată diferență semnificativă dintre cele două efecte ($p<0,05^{*}$) în favoarea cromului hexavalent. 3. Mercurul este mai citotoxic decât cromul hexavalent ($p<0,01^{**}$). 4. Magneziul, adăugat în concentrație identică la soluțiile metalelor analizate (0,05 mg/l), reduce inhibarea viabilității celulelor tulpinii levurice. 5. Prin studiul nostru am încurajat folosirea metodelor citotoxicologice in vitro.

Cuvinte cheie: efect citotoxic, crom hexavalent, tulpină levurică

This comparative study has observed the effects of various concentrations of chromium (VI) in comparison with the cytotoxicity of other metals (trivalent chromium and mercury). As biological substrate, a fungus culture was used in our "in vitro" cytotoxic analyses. The results were presented in the form of survival curves, where the value of 100% refers to the starting number of the viable cells. The most important conclusions of this experiment are the following: 1. Chromium (VI) reduces the viability of the fungus culture cells directly related to the increase of the concentration. 2. Our comparative experiments with solutions of 0.05 mg/l Cr^{6+} and Cr^{3+}, respectively, show a significant difference between the two effects ($p<0.05^{*}$) in the benefit of hexavalent chromium. 3. Mercury is more cytotoxic than hexavalent chromium ($p<0.01^{**}$). 4. Magnesium, added in an identical concentration to the solutions of the analysed metals (0.05 mg/l), reduces the inhibition of the cell viability of the fungus culture. 5. The application of "in vitro" cytotoxicological methods has been encouraged by this study.

***Key words**: cytotoxic effect, hexavalent chromium, fungus culture*

Citotoxicologia este un nou domeniu de cercetare aflat în rapidă expansiune. În majoritatea cazurilor, identificarea și evaluarea riscului au la bază experimente pe animale. Progresul biotehnologiei moderne a dus la elaborarea de metode in vitro ce utilizează culturi celulare de origine animală și umană ca substrat biologic pentru analiza toxicologică. Testele citotoxicologice sunt proiectate ca metode complementare și/sau alternative pentru testele in vivo.[1,2]

Pentru urmărirea efectelor cromului hexavalent se pot folosi teste citotoxicologice in vitro, luând în considerare avantajele și dezavantajele, utilitatea și aplicabilitatea lor.[3] Sunt încă puține studii care folosesc modelele biologice celulare/tisulare pentru evidențierea toxicității cromului.

Disciplinele de Igienă, Microbiologie și Biochimie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție: 04.07.1997
Adresa pentru corespondență: Ábrám Zoltán, Disciplina de Igienă, Microbiologie și Biochimie, UMF Târgu - Mureș

Katz și Salem au urmărit citotoxicitatea compușilor solubili și insolubili de crom hexavalent la fibroblaști și au constatat că intensitatea toxicității este de 100-1000 ori mai mare decât în cazul compușilor de crom trivalent.[4] Szabo și colaboratorii au făcut experiențe cu diferite metale grele determinând măsura intensității efectelor ionilor de metale în reducerea integrității membranelor eritrocitelor.[5] Christensen a urmărit efectul in vitro al cromului (VI) asupra macrofagilor de șoareci și a constatat efect citotoxic peste 2,5 mM Cr(VI), care s-a accentuat după creșterea concentrației.[6] Pepi și Baldi au cercetat rezistența la crom hexavalent a unor specii de Candida provenite din reziduurile industriale.[7]

Se cunoaște faptul că magneziul exercită un efect protector în cazul intoxicației cu metale, diminuând citotoxicitatea lor. Astfel, mai mulți autori au urmărit efectul inhibitor al ionilor de Mg^{2+} după administrarea de diferite metale: nichel, cadmiu, cobalt, aluminiu, plumb, crom.[8,9,10]

Concluzia finală comună este că în cantitate adecvată clorura/sulfatul de magneziu diminuează efectul citotoxic al metalelor urmărite.

Pornind de la utilitatea metodelor citotoxicologice in vitro, am întreprins cercetări celulare privind toxicitatea cromului hexavalent și efectul protector al magneziului. Studiul a fost comparativ, urmărind efectele diferitelor concentrații de crom(VI) în comparație cu citotoxicitatea altor metale (crom trivalent și mercur).

MATERIAL ȘI METODĂ

Metoda aplicată este originală și se bazează pe cercetările anterioare ale lui Peter M. și Peter Z. privind persistența unor fungi condiționat patogeni în ape de diferite calități.[11,12]

Pentru analizele citotoxice efectuate am utilizat ca substrat biologic tulpina levurică MH 29511 și un mediu lichid AD. Am folosit următoarele substanțe chimice: $K_2Cr_2O_7$, $Cr(NO_3)_3x9H_2O$, $HgCl_2$, $MgSO_4x7H_2O$.

În prima fază de lucru s-au preparat soluțiile de concentrații adecvate și martorul într-o cantitate de 5 ml în fiecare eprubetă, fiind respectate condițiile de muncă aseptice. În faza următoare la fiecare eprubetă s-a adăugat 0,1 ml dintr-o suspensie conținând $6x10^8$ celule levurice/ ml suspensie. Tuburile test și martorii au fost bine agitați și incubați la 37°C timp de 5 zile.

La pornire, imediat după administrarea suspensiei, am determinat numărul celulelor levurice vii din fiecare tub, efectuând în continuare însămânțări zilnice pe medii de cultură Sabouraud solid. Însămânțările s-au făcut cu o ansă calibrată cu diametru de 2,5 mm, adică într-un volum de 0,001 ml. După o incubare de 48 ore a mediilor Sabouraud, am numărat unitățile formatoare de colonii (UFC), adică numărul total al coloniilor dezvoltate de tulpina levurică aplicată s-a raportat la volumul ei (număr colonii de levuri / µl).

Rezultatele obținute sunt prezentate sub formă de curbe de supraviețuire unde valorile 100% reprezintă numărul de pornire al coloniilor de levuri. Datele experiențelor au fost comparate și prelucrate statistic cu ajutorului metodei ANOVA.

Detalii privind specia tulpinii levurice folosite precum și compoziția mediului AD nu se comunică cu această ocazie, deoarece va fi subiectul unei lucrări viitoare.

REZULTATE

În experiențele noastre am urmărit efectul citotoxic al cromului hexavalent asupra unei tulpini levurice în mai multe împrejurări:

1.S-au făcut diferite diluții de bicromat de potasiu, soluțiile pregătite conținând următoarele concentrații de Cr^{6+}: 30 mg/l; 3 mg/l; 0,3 mg/l și 0,03 mg/l. Pe baza efectului inhibitor asupra viabilității celulelor levurice s-au desenat curbele de supraviețuire care sunt reprezentate grafic (Figura I). Se observă că procentajul relativ al celulelor vii scade deja în prima zi la toate probele și ajunge treptat la 0%. Această schimbare este mai rapidă și mai accentuată la proba cea mai concentrată (30 mg crom(VI)/l soluție) și mai lentă în cazul concentrației minime (0,03 mg crom/l).

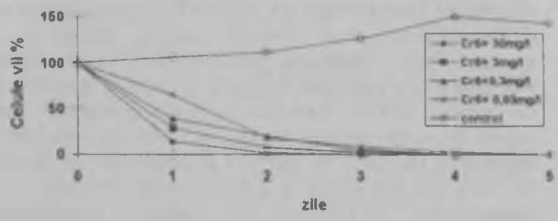


Figura I. Efectul citotoxic al cromului hexavalent asupra unei tulpini levurice

2.În aceste experiențe am aplicat concentrații identice de Cr^{6+} (3 mg/l) împreună cu două concentrații de sulfat de magneziu (100 mg Mg^{2+}/l, respectiv 1 mg Mg^{2+}/l), una mai mare și cealaltă mai mică decât concentrația cromului. Curbele de supraviețuire arată o scădere în prima zi la o treime a valorii de pornire la toate probele, după care se observă o creștere treptată a celulelor vii în eprubeta în care s-a adăugat 100 mg Mg^{2+}/l (Figura II).

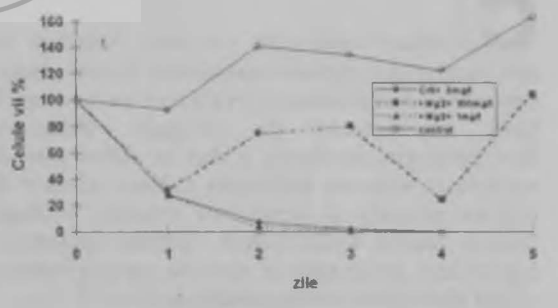


Figura II. Efectul Cr^{6+} asupra unei tulpini levurice în prezența ionilor de Mg^{2+}

3.Intensitatea efectului citotoxic al cromului hexavalent se exprimă mai explicit dacă se compară cu efectul altor substanțe, experiențele fiind efectuate în condiții absolut identice (concentrație comună de 0,05 mg/l). Astfel, se compară diminuarea viabilității celulelor tulpinii levurice utilizate în cazul cromului hexavalent, cromului trivalent și mercurului. Este evident efectul inhibitor al tuturor substanțelor utilizate,

existând diferențe semnificative față de control. Curbele de supraviețuire arată diferențe între intensitatea și ritmul efectului toxic al celor trei substanțe folosite (Figura III).

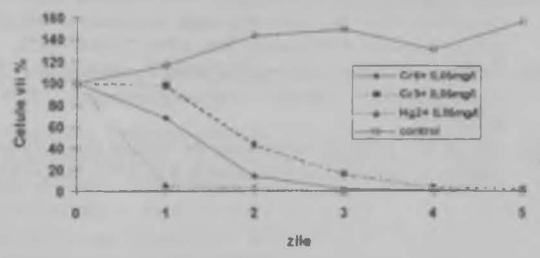


Figura III. Comparația efectului citotoxic al unor metale asupra unei tulpini levurice

4. În cadrul experiențelor în care am comparat efectul citotoxic al Cr^{6+}, Cr^{3+} și Hg^{2+}, am urmărit paralel și efectul inhibitor al magneziului. De data aceasta am folosit concentrații identice de ioni de metal și ioni de magneziu (0,05 mg/l). Se observă că viabilitatea celulelor scade după prima zi la fiecare probă, după care se menține la aproximativ același nivel timp de două zile și apoi crește – apropiindu-se de valoarea controlului – în cazul cromului trivalent și hexavalent sau chiar depășește curba controlului și crește brusc în ultima zi în cazul mercurului (Figura IV).

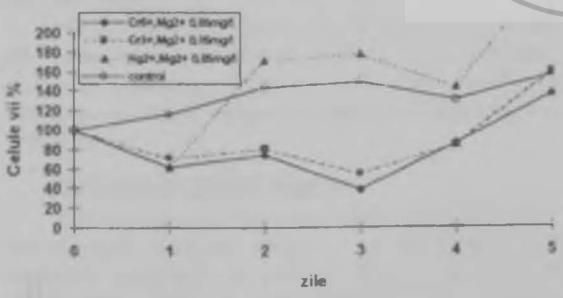


Figura IV. Efectul comparativ al unor metale asupra unei tulpini levurice în prezența ionilor de Mg^{2+}

Pentru interpretarea valorilor curbelor de supraviețuire și pentru compararea lor am folosit calculul statistic ANOVA (analiza computerizată). Dacă rezultatul este semnificativ, atunci se notează * pentru $p<0,05$; ** pentru $p<0,01$; *** pentru $p<0,001$.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

1.Ipoteza noastră de cercetare a fost confirmată: cromul (VI) reduce viabilitatea celulelor tulpinii levurice folosite direct proporțional cu creșterea concentrației. Intensitatea inhibării activității celulare s-a găsit direct proporțională cu creșterea concentrației toxicului, existând diferență semnificativă între efectul concentrației minime și maxime folosite de bicromat de potasiu ($p<0,05$*).

2.Experiențele noastre comparative folosind soluții cu 0,05 mg/l Cr^{6+} respectiv Cr^{3+}, arată diferență semnificativă între cele două efecte ($p<0,05$*) în favoarea cromului hexavalent, dar de ordin mai mic decât cea așteptată. Se presupune că ionii de Cr^{6+}, datorită valenței și volumului mai mare, penetrează relativ mai greu membrana celulară, trec mai greu de canalele ionice decât Cr^{3+} cu o masă mai mică.

3.Mercurul este mai citotoxic decât cromul hexavalent ($p<0,01$**). În experiențe anterioare[13,14] s-a arătat neurotoxicitatea superioară a acetatului de mercur față de bicromatul de potasiu, care se poate generaliza: citotoxicitatea mercurului este mai mare decât a cromului (VI).

4.Magneziul, adăugat în concentrație identică la soluțiile analizate (0,05 mg/l), inhibă reducea viabilității celulelor tulpinii levurice. Nu se observă diferență semnificativă între efectul cromului hexavalent și al cromului trivalent în prezența ionilor de magneziu în concentrație similară. Efectul inhibitor al magneziului asupra mercurului este foarte accentuat, așa încât curba de supraviețuire depășește în mod surprinzător curba de control descrisă.

Studii preliminare arată că magneziul poate regla transportul pasiv prin închiderea/deschiderea canalului ionic.[15]

5.Cercetările citotoxicologice in vitro au mai multe avantaje față de studiile in vivo pe animale sau om, fapt pentru care utilizarea lor devine din ce în ce mai răspândită. Prin studiul nostru se încurajează folosirea acestor metode.

BIBLIOGRAFIE

1 Balls M, Fentem JH - *The use of based citotoxicity and target organ toxicity tests in hazard identification and risk assessment.* ATLA, 1992; 20:368-388

2 Ioniță I - *Testarea toxicității bazale, in vitro, pe culturi celulare.* Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia, 1995; 40:181-185

3 Renzi D et al - *The evaluation of a multi-endpoint cytotoxicity assey system.* ATLA, 1993; 21:89-96

4 Katz SA, Salem H - *The toxicology of chromium with respect to its chemical speciation: a review.* J Appl Toxicol, 1993; 13:217-224

5 Szabó E, Past T, Szabó L et al - *Szabadgyok reakciók tanulmányozása tulelő vörösvértest szuszpenzióban.* Gyógyszerészet, 1995; 39:195-198

6 Christensen MM, Ernst E, Ellermann S - *Cytotoxic effects of hexavalent chromium in cultured murine macrophages.* Arch Toxicol, 1992; 66:347-353

7 Pepi M, Baldi F - *Modulation of chromium (VI) toxicity by organic and inorganic sulfur species in yeasts from industrial wastes.* Biometals, 1992; 5:179-185

8 Li W, Zhao J, Chou IN - *Mg2+ antagonism on Ni(2+)-induced changes in microtubule assembly and cellular thiol homeostasis.* Toxicol Appl Pharmacol, 1996; 136:101-111

9 Beyersmann D - *Interactions in metal carcinogenicity.* Toxicol Lett, 1994; 72:333-338

10 Balla A, Kiss AS - *Magnézium a biológiában, magnézium a gyerekgyógyászatban.* Csíkszereda, Pro Print Kiadó, 1996; 52-56, 192-205

11 Péter M, Péter Z - *Experimentelle Studien bezüglich der Persistenz einiger fakultativ pathogener Pilze im Flußwasser.* Zentralbl Mikrobiol, 1988; 143:523-528

12 Péter Z, Péter M - *Experimental studies on the persistence in distilled water of certain conditional pathogenic fungi.* Arch Roum Path Exp Microbiol, 1989; 48:275-282

13 Ábrám Z, Körössy S - *Presynaptic and postsynaptic effects of mercuric ions on guinea-pig ileum longitudinal muscle strip preparation.* Neurochem Res, 1994; 19:1467-1472

14 Ábrám Z - *Higany- és krómvegyületek preszinaptikus és posztszinaptikus hatásai.* Egészségtudomány, 1996; 40:389-395

15 Mitani K - *Effect of magnesium on calcium influx by restriction of ion channel.* Magnesium Res, 1992; 5:203-213

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÎRGU MUREŞ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Formarea osoasă heterotopică în miozita osificantă traumatică

Klara Brânzăniuc, Ludovic Seres-Sturm, Cristina Hajdu, Cosmin Adam

Formarea heterotopică de os în ţesuturile moi ale unei extremităţi poate să împiedice mobilitatea articulaţiei învecinate. Manipularea pasivă a articulaţiilor este folosită pentru a îmbunătăţi mobilitatea acestora, dar a fost implicată în dezvoltarea miozitei osificante. Modelul experimental de studiu al formării de os ectopic în muşchiul quadriceps femural l-am adaptat după modelul descris de Michelsson şi Riska.[12] În acest model, imobilizarea în extensie combinată cu mobilizarea forţată a dus la formarea de os ectopic în două săptămâni. Am adaptat acest model de inducere a unui proces de osificare similar cu miozita osificantă la un lot experimental de 15 iepuri albi în greutate de 2-2,5 kg şi 80 de şobolani albi maturi.

Cuvinte cheie: formare osoasă heterotopică

Heterotopic bone formation in soft tissues of an extremity may impair mobility of the adjacent joint. Passive manipulation of joints is employed in improving their mobility but has itself been implicated in the development of ossificant myositis. Michelsson and Riska described a model that reliably induces heterotopic bone similar to ossificant myossitis. We used this model to make an experimental study on 15 white rabbits with the posterior extremity immobilized for 3 weeks and their knees forcefully manipulated for 5 minutes every day. The experimental group was divided into a control group and a group treated with NSAIDs. After two weeks, heterotopic ossifications in the quadriceps muscle in the control group were observed. The same results were reproduced in a group of 80 white rats.

***Key words**: heterotopic bone formation*

Osteoinducţia este definită prin abilitatea de a produce ţesut osos nou printr-un proces de neoosteogeneză, pornind de la celulele osoase sau celulele stem.

Michelsson şi Riska au descris un model de inducere a osificării heterotopice similare miozitei osificante. Pornind de la acest model am efectuat un studiu experimental pe iepuri albi şi şobolani.

MATERIAL ŞI METODĂ

Animalele au fost imobilizate la articulaţia membrului inferior drept cu genunchiul în extensie maximă şi şoldul liber timp de 3 săptămâni. Pentru imobilizare s-au folosit bandaje cu răşini sintetice.

O dată pe zi această imobilizare a fost îndepărtată şi genunchiul a fost manipulat 4-5 minute în toate direcţiile de mişcare. După manipulare, imobilizarea s-a refăcut în aceeaşi modalitate, timp de 3 săptămâni repetându-se imobilizarea şi manipularea. Jumătate din fiecare lot de animale a fost tratat pe perioada experimentului cu antiinflamatoare nesteroide (NSAIDs) (Diclofenac de sodiu).

După 3 săptămâni atât lotul martor cât şi cel tratat cu antiinflamatoare s-a împărţit în câte două grupe: grupul A remobilizat prin mişcare pasivă continuă timp de 2 săptămâni şi grupul B - mişcare liberă în cuşcă. În acel moment s-a administrat timp de 3 zile consecutiv tetraciclină la toate animalele în doze de 0,1 grame pe kg corp, administrarea reluându-se după 10 zile pentru încă o săptămână. Tetraciclina s-a folosit pentru marcarea vitală a osului nou format pe perioada ultimelor 3 săptămâni (se poate aprecia intensitatea de creştere şi mineralizarea osului nou format).

Lotul A_1 cuprinde jumătate din lotul A (5 iepuri şi 20 şobolani) tratat cu NSAIDs după primele 3 săptămâni de experiment, respectiv lotul B_1 cuprinde jumătate din lotul B (20 şobolani) tratat în mod identic.

Sacrificări : Din cele 4 loturi de animale (lotul A - 10 iepuri şi 40 şobolani, din care jumătate au fost trataţi cu antiinflamatoare nesteroidice - lotul A_1; lotul B - 5 iepuri albi şi 40 şobolani, din care jumătate au fost trataţi cu antiinflamatoare nesteroidice - lotul B_1), sacrificările s-au făcut în următoarea manieră:

Disciplina de Anatomie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie 10.10.1997
Adresa pentru corespondenţă: Brânzăniuc Klara, U.M.F Târgu - Mureş, Str. Gh. Marinescu nr. 38

Tabelul I. Structura lotului experimental

Lot experimental - număr animale experienţă	Iepuri	Şobolani	Total
Lot A (imobilizare 3 săptămâni cu manipulare forţată 4-5 min/zi, urmat de 2 săptămâni remobilizare prin mişcare pasivă continuă)	10	40	50
Lot B (imobilizare 3 săptămâni cu manipulare forţată 4-5 min/zi, urmat de 2 săptămâni mişcare liberă în cuşcă)	5	40	45
Total	15	80	95

Tabel II. Sacrificarea animalelor de experienţă

Sacrificări	Lot A		Lot A_1		Total (A + A_1)		Lot B		Lot B_1		Total (B + B_1)	
	I	S	I	S	I	S	I	S	I	S	I	S
Săpt.I	1	4	1	4	2	8	1	4	-	4	1	8
Săpt.2	1	4	1	4	2	8	1	4	-	4	1	8
Săpt.3	1	4	1	4	2	8	1	4	-	4	1	8
Săpt.5	1	4	1	4	2	8	1	4	-	4	1	8
Săpt 10	1	4	1	4	2	8	1	4	-	4	1	8
Total	5	20	5	20	10	40	5	20	-	20	5	40

- 1/5 din animale în săptămânile 1 - 2 - 3
- 1/5 din animale la sfârşitul săptămânii a 5-a
- 1/5 din animale la sfârşitul săptămânii a 10-a

REZULTATE

Pentru verificarea repartiţiilor între grupele studiate (lot A şi lot B) am folosit metoda χ^2. Am acceptat ipoteza nulă la 0,01, p fiind 0,05; rezultă că cele două repartiţii nu diferă semnificativ din punct de vedere statistic, deci cele două loturi sunt comparabile.

Prelucrare histologică: Preparatele histologice au fost fixate în alcool 40° (pentru determinarea fosfatazei alcaline şi pentru evidenţierea ţesutului osos nou format marcat cu tetraciclină) respectiv formol şi bicromat de potasiu pentru evidenţierea ţesutului osteoid (prin coloraţia cu roşu de Congo la cele care nu au primit tetraciclină, primele 3 săptămâni de experiment).

Preparatele histologice prelucrate după prima sacrificare (săptămâna 1 a experimentului) evidenţiază apariţia fenomenelor inflamatorii şi a structurilor fibroase în ţesutul muscular.

În săptămâna a 2-a se evidenţiază un număr mare de fibroblaşti în structurile musculo-adipoase, fenomenele inflamatorii şi ţesutul fibropar (fibrocite, celule inflamatorii de tip limfocitar) predominând şi în structurile histologice din săptămâna a 3-a.

Tabelul III. Osificare ectopică indusă experimental - rezultate

Rezultate	Fără osificări	Osificări uşoare	Osificări medii	Osificări grave	Total
Lot A	25	8	10	7	50
din care lot A_1	25	-	-	-	-
Lot B	20	7	10	8	45
din care lot B_1	20	-	-	-	-
Total Lot A + lot B	45	15	20	15	95

La sfârşitul săptămânii a 5-a în ţesutul muscular apar lamele osoase necrozate ce au în centrul lor o structură medulară hematogenă. Adiacent acestor structuri apare în continuare o intensă proliferare de ţesut fibros (Figura 1, 2).

Figura 1. Muşchi, HEx100. Apariţia osificării encondrale cu ţesut osos, cartilaj, ţesut osteoid şi măduvă hematogenă

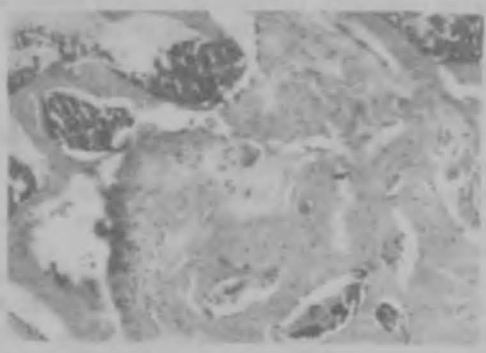


Figura 2. Muşchi, HEx100. Apariţia osificării encondrale cu ţesut osos, cartilaj, ţesut osteoid şi măduvă hematogenă

După 10 săptămâni se pune în evidenţă în structura musculară ţesut fibros, ţesut cartilaginos, ţesut osteoid specific pentru osificarea encondrală. (Figura 3, 4).

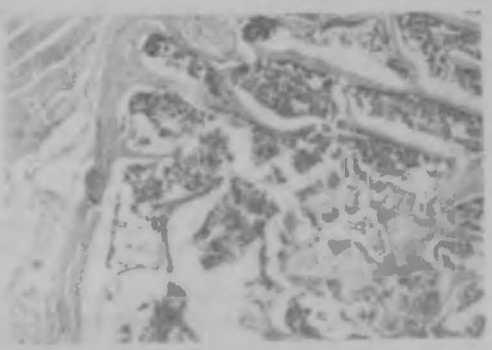


Figura 3. Mușchi, HEx100. Osificare encondrală. Lame osoase, osteoide cu măduvă hematogenă

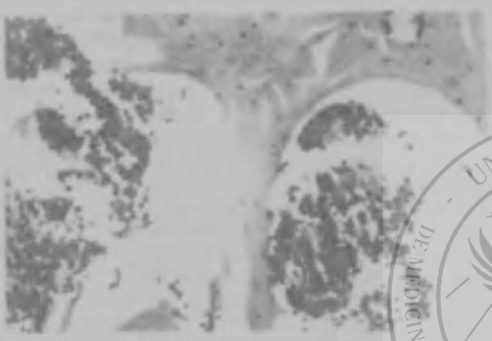


Figura 4. Mușchi, HEx200. Detaliu

La animalele tratate cu antiinflamatoare nesteroide, atât în lotul A_1 cât și B_1 țesutul muscular, grăsos și fibros este fără modificări pe toată durata experimentului .

Secțiunile transversale au arătat grade diferite de osificare heterotopică în special în zona vastului intermediar ce s-a transformat într-un țesut osos lamelar acoperind partea anterioară a cortexului femural la 5 săptămâni după începerea experimentului.

În zona exterioară a osificării s-a format os matur calcificat aproape lamelar, în zona mijlocie țesut osteoid mai puțin organizat iar central proliferare granulară și fibroasă acoperind cortexul femural. Osul calcificat pare că s-a format direct din periost care s-a ridicat din femur elevând mușchiul vast intermediar.

Pe alocuri s-a observat și cartilaj în zona exterioară, reprezentând osificare encondrală.

Osificarea heterotopică a apărut prima oară în preparatele recoltate de la animalele ce au fost imobilizate și manipulate cel puțin 4 săptămâni; la sfârșitul celei de a 3-a săptămâni toți iepurii și 80% din șobolani arătau osificare (30% osificări ușoare, 40% medii și 30% avansate). După o perioadă de remobilizare de 2 săptămâni nu s-a evidențiat o diferență în progresia osificării heterotopice între grupuri. Toți iepurii și-au menținut același grad de osificare ca înainte de remobilizare, doar că acum osul ectopic apărea mai organizat și atașat feței anterioare a femurului.

DISCUȚII

Mulți autori au folosit modelul Michelsson pentru a studia dezvoltarea și prevenirea osificării heterotopice la animale.[3,4,5,6,7] Acest model a dus la formarea de os în mușchii extensori la iepure și șobolan. Autorii scandinavi (Susante și colab.[8]) au adaptat acest model și au descris apariția osului heterotopic pentru prima oară în săptămâna a 2-a de imobilizare, la sfârșitul celei de a 3-a săptămâni obținând osificări heterotopice la 80% din animalele de experiență.

Mobilizarea repetată a unei articulații inițial imobilizată pare să inducă formarea heterotopică de os și se crede că și periostul participă în acest proces într-o oarecare măsură datorită inserțiilor musculare. Modelul experimental este similar morfologic cu miozita osificantă la oameni.[9,10] De aceea, el oferă o bază bună pentru a determina dacă mișcarea pasivă continuă a unui membru traumatizat poate provoca sau crește osificarea ectopică. Rezultatele noastre nu au dus la creșterea osificării ectopice într-un membru traumatizat prin mișcare pasivă continuă.[4,5,6] În acest studiu s-a făcut mișcare pasivă continuă doar pentru 2 săptămâni iar urmărirea consecințelor nu a durat mai mult de 5-6 săptămâni. Mișcarea pasivă continuă are utilitatea de a stimula reparația diferitelor țesuturi articulare și periarticulare și este deseori folosită după fracturi articulare, rolul exercițiului pasiv al articulațiilor imobilizate la om fiind încă controversat. Pentru că în unele studii clinice mobilizarea pasivă a articulațiilor a fost dăunătoare (miozită osificantă), fizioterapia, masajul și mobilizarea unei articulații a fost evitată după traumatisme.

Deși Michelsson a observat progresie marcată a osificării heterotopice de la a 3-a până la a 5-a săptămână când manipularea a fost continuată și, dacă manipularea pasivă cu MPC a avut efect stimulant similar asupra formării de os,[1] ne-am așteptat cel puțin la o progresie a osificării. Studiul nostru nu stimulează dezvoltarea și progresia formării osoase heterotopice la iepurii cu traumatisme musculare la care s-au administrat antiinflamatoare nesteroidice. Histologia a arătat că osificarea a fost într-adevăr strâns legată de fața anterioară a femurului și maturarea țesutului osos a fost clar vizibilă de la periferie spre centru. Această maturare cu țesut osos lamelar pe exterior și țesut de granulație activ în centru

poate fi interpretată ca "fenomen zonal" observat la oameni ca miozită osificantă.

Din punct de vedere al interacțiunii osului cu mușchiul în neoformarea de os, sunt interesante observațiile experimentale ale lui Michelsson.[10,11] Izolarea osului de mușchi previne dezvoltarea experimentală a osului heterotop asemănător calusului.

Osul heterotop a fost indus experimental în profunzimea mușchiului vast intern la iepure, prin imobilizare și manipulare forțată. Izolând femurul iepurelui adult de mușchi printr-o membrană permeabilă, respectiv impermeabilă s-a studiat interacțiunea os, periost și mușchi.

Osul heterotop s-a dezvoltat sub dar nu dincolo de membrană dacă izolarea s-a făcut înainte de perioada imobilizare-manipulare.

În concluzie, contactul direct și extins între os și mușchi este esențial în apariția osificării ectopice.

BIBLIOGRAFIE

1 Michelsson J, Granroth G, Anderson JC - *Myositis ossificans folowing forcible manipulation of the leg.* J Bone Joint Surg, 1980; 62A:811

2 Riska EB, Michelsson JE- *Treatment of para-articular ossification after total hip replacement by excision and use of free fat transplants.* Acta Orthop Scand, 1979; 50:751-754

3 Aho HJ, Aro H, Juntunen S et al - *Bone formation in experimental myositis ossificans: light and electron microscopic study.* APMIS 1988; 96:933-40

4 Brânzaniuc Klara, Seres-Sturm L, Enciulescu C et al - *Dinamica osteogenezei normale și patologice la iepuri și șobolani - modele experimentale.* Acta Anatomica, vol 2, 1:83. Al II-lea Simpozion Național de Anatomie, București, 17-1 oct 1996

5 Brânzaniuc Klara, Enciulescu C, Dorgo C et al - *Studii experimentale cu privire la inducerea osificărilor heterotopice și a posibilităților de influențare a acestora.* Revista de Medicină și Farmacie Târgu -Mureș, 1996; 42:supl 1:106

6 Brânzaniuc Klara, Seres-Sturm L, Cristina Hajdu et al - *Osificarea heterotopică traumatică în mușchiul quadriceps femural - Studiu experimental și clinic.* Revista de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș, 1997; 43, supl 3:36-37

7 Seres-Sturm L, Brânzaniuc Klara, Țilea I, Pavai Z - *Evoluția grefonului osos implantat heterotopic.* Revista de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș, 1994; 40:125

8 Susante van Job LC, Buma P, Kim HKW, Salter R - *Traumatic heterotopic bone formation in the quadriceps muscle.* Acta Orthop Scand, 1996; 67(5):450-454

9 Hait G, Boswick JA jr, Stone NH - *Heterotopic bone formation secondary to trauma (myositis ossificans traumatica).* J Trauma, 1970; 10:405-411

10 Penniello MJ, Chapon F, Olivier D et al - *Myositis ossificans progressiva.* Arch Ped, 1995; 2(1):34-38

11 Michelsson JE, Pettila M, Valtakari T et al - *Isolation of bone from muscles prevents the development of experimental callus-like heterotopic bone. A study of the interaction of bone and muscle in new bone formation.* Clin Orthop, 1994; 302:266-72

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ 19 25 GEORGE EMIL PALADE

Acţiunea metolului asupra activităţii muşchiului cardiac şi asupra activităţii enzimei Ca^{2+}ATP-ază a reticulului sarcoplasmatic de iepure

Domahidi Ioan, Hála Otto[1], Jakab Györgyi[1]

Unul din factorii importanţi de reglare a activităţii fibrei musculare este cantitatea de Ca^{2+} şi distribuţia acestuia în compartimentele celulare. Eliberarea de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic este iniţiată de potenţialul de acţiune al membranei celulare producând deschiderea canalelor de Ca^{2+} ryanodin. Creşterea concentraţiei de Ca^{2+} intracelular induce contracţia fibrei musculare. După faza de activare scăderea Ca^{2+} citoplasmatic se datorează activării Ca^{2+}ATP-azei ducând la relaxarea fibrei musculare. Metolul este utilizat la developarea filmelor şi hârtiilor fotosensibile. Efectul său asupra activităţii muşchiului papilar VD de iepure se manifestă prin creşterea tensiunii de repaus. Datorită creşterii tensiunii de repaus scade amplitudinea şi durata contracţiei muşchiului papilar. Valoarea medie a concentraţiei metolului la care apare acest efect este 10,1±0,44 µmol. Creşterea tensiunii de repaus datorită acumulării Ca^{2+} citoplasmatic în faza de repaus a fibrei musculare este produsă de inactivarea enzimei Ca^{2+}ATP-ază RS. Efectul metolului asupra Ca^{2+}ATP-azei în soluţie EGTA cu concentraţia de $CaCl_2$ constantă cât şi în varianta de EGTA cu concentraţii de $CaCl_2$ diferite este inhibare în funcţie de creşterea concentraţiei. Activitatea maximă a Ca^{2+}ATP-azei RS de iepure apare la concentraţie de 0,45 mmol $CaCl_2$ şi este de 3,15 µmol Pi/mg.minut. La concentraţia de 6.10^{-5} M metol această activitate este 2,510; la 1.10^{-4} M este de 1,670 iar la 2.10^{-4} M este de 1,080, motiv pentru care am încadrat metolul în grupa inhibitorilor acestei enzime.

Cuvinte cheie: metol, fibră musculară, contracţii musculare, Ca^{2+}, Ca^{2+}ATP-ază, muşchi papilar

One of the main factors in regulating the activity of the muscular fiber is the quantity of Ca^{2+} and the distribution of this in the cellular compartments. The releasing of Ca^{2+} from sarcoplasmic reticulum (SR) is initiated by the action potential of the cellular membrane producing the opening of the ryanodine Ca^{2+} channels. The increasing of the intracellular Ca^{2+} concentration induces the contraction of the muscular fiber. After the activation phase the decreasing of cytoplasmic Ca^{2+} is due to activation of Ca^{2+}ATP-ase leading to the relaxation of the muscular fiber. Methol is used in developing photosensitive films and papers. The effect of methol on the activity of papillary VD muscle of rabbit is evidenced by the increase of the resting tension. According to the increase of the resting tension the amplitude and duration of papillary muscle contraction decreases. The mean value of the concentration of the methol at which this effect appears: 10,1±0,44 mikroM. The increase of the resting tension owning to the cytoplasmic Ca^{2+} accumulation in resting phase of the muscular fiber is produced by the inactivation of Ca^{2+}ATP-ase enzyme. The effect of methol on Ca^{2+}ATP-ase in EGTA solution with a constant concentration of $CaCl_2$ as well as in the case of EGTA with different $CaCl_2$ concentrations is inhibition determined by the increase of the methol concentration. The maximal activity of Ca^{2+}ATP-ase in rabbit SR appears at the 0,45 mM $CaCl_2$ concentration and it is of 3,15 mikroM Pi/mg.minute. At the concentration of 6.10^{-5} M methol this activity is 2,510; at 1.10^{-4} M is 1,670 and at 2.10^{-4} M is 1,080, reason for which we placed the methol in the group of inhibitors of this enzyme.

***Key words**: methol, muscular fiber, muscle contraction, Ca^{2+}, Ca^{2+}ATP-ase, papillar muscle*

Unul dintre factorii importanţi de reglare a activităţii celulei musculare este cantitatea de Ca^{2+} şi distribuţia acestuia în compartimentele celulare.[4] În muşchii striaţi eliberarea rapidă de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic (RS) este iniţiată de potenţialul de acţiune al membranei. Potenţialul de acţiune prin sistemul tubular ajunge în interiorul fibrei musculare producând deschiderea canalelor eliberatoare de Ca^{2+} [9,18] prin activarea receptorilor ryanodin de la acest nivel, urmată de contracţie. Cuplarea excitaţie - contracţie în muşchiul cardiac este dependentă de Ca^{2+} extracelular, intrarea Ca^{2+} în celulă determină creşterea concentraţiei de Ca^{2+} citoplasmatic şi deschiderea canalelor de Ca^{2+} ryanodin. Observaţii recente confirmă ideea reglării duble a canalelor eliberatoare de Ca^{2+} din RS "voltaj şi Ca^{2+} dependente".[13] După faza de activare a celulei musculare scăderea Ca^{2+} citoplasmatic se

Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
[1]Universitatea de Medicină şi Farmacie Szeged
Primit la redacţie: 02 07. 1997
Adresa pentru corespondenţă: Domahidi Ioan, UMF Târgu - Mureş, str. Gh Marinescu nr. 38

datorează activării enzimei Ca^{2+}ATP-ază.[3,5,6,12] Scăderea Ca^{2+} citoplasmatic determină relaxarea musculară.

Lucrarea de față studiază acțiunea metolului asupra activității mușchiului cardiac de iepure, precum și efectul metolului asupra activității enzimei Ca^{2+}ATP-ază a RS de iepure.

MATERIALE ȘI METODE

Metol:(methyl-4-aminophenolsulphate), $(HOC_6H_4NHCH_3)_2H_2SO_4$,greutatea moleculară 344,38, Reanal Budapesta Hungary. Cristalele de culoare albă se dizolvă ușor in apă.

Soluția Locke's: NaCl 7,50 g, $NaHCO_3$ 1,70 g, KCl_2 0,30 g, $CaCl_2$ 0,20 g, $MgCl_2$ 0,04 g, glucoză 1,98 g la 1000 ml apă distilată.

Prepararea mușchiului papilar VD de iepure: s-au utilizat 10 animale adulte. După administrarea intravenoasă a 5000 UI heparină animalele au fost sacrificate și s-a extirpat inima. Mușchiul papilar al ventriculului drept s-a preparat împreună cu baza de inserție și cu tendoanele. Preparatul este suspendat într-un vas de 50 cm^3 umplut cu soluție Locke, porțiunea bazală a preparatului s-a fixat de fundul vasului iar tendonul s-a legat de traductorul aparatului. S-a aplicat o forță de întindere de 0,2 mN urmată de 40 minute repaus; impulsurile electrice s-au aplicat prin doi microelectrozi.

Ca^{2+}ATP-aza RS: izolarea se face din mușchii dorsali ai iepurelui adult prin tocarea mușchiului curățat de țesut adipos, cu omogenizator MSE, urmat de centrifugare diferențiată repetată pentru îndepărtarea resturilor. Cu ajutorul diferiților detergenți se solubilizează Ca^{2+}ATP-aza din membrana RS.[11,14] După îndepărtarea detergentului, enzima spălată formează vezicule care prin energia provenită din ATP au capacitatea de a transporta activ Ca^{2+}.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Acțiunea metolului asupra mușchiului papilar de iepure: soluția de metol s-a adăugat cumulativ în vasul cu preparat, timpul de contact fiind de 10 minute pentru fiecare concentrație. Înregistrările s-au făcut automat, parametrii înregistrați fiind: tensiunea de repaus, timpul de atingere a tensiunii de vârf și de relaxare, forța maximă de întindere, amplitudinea maximă de contracție, rata maximă a relaxării, durata contracției. Prelucrarea datelor s-a făcut computerizat. S-a calculat tonusul muscular, amplitudinea contracției și durata contracției (Figurile 1,2). Creșterea tensiunii de repaus și scăderea amplitudinii contracției apare la concentrația de 10,1±0,44 microM v.m. (10 microM la 7 preparate, 11 microM la 2 preparate și 9 microM la 1 preparat).

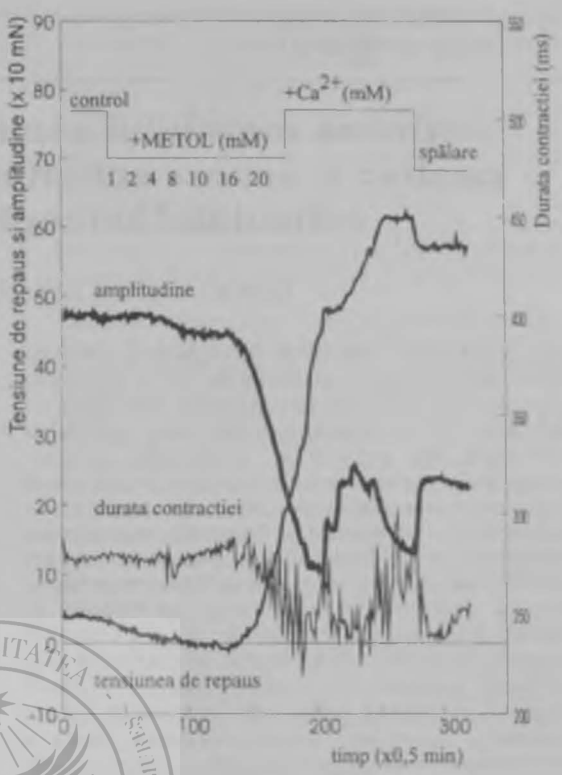


Figura 1. Efectul metolului asupra activității mușchiului papilar VD de iepure stimulat electric (1 Hz, 40 V)

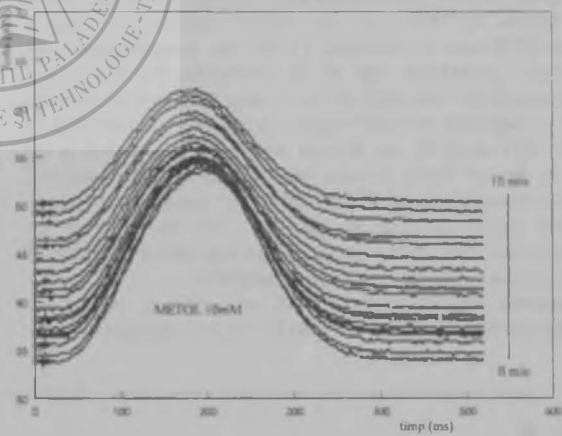


Figura 2. Efectul metolului asupra activității mușchiului papilar VD de iepure stimulat electric (1 Hz, 40 V)

Acțiunea metolului asupra activității enzimei Ca^{2+}ATP-ază RS de iepure în prezența de 0,5mM EGTA: acest efect s-a studiat pentru elucidarea locului de acțiune a metolului asupra fibrei musculare. Obținerea soluției de bază EGTA: 25 ml imidazol (20 mM), 10 ml KCl (0,5 M), 5 ml $MgCl_2$ (50 microM), 250 microl EGTA (etilenglicol-bis/-eter aminoetil/-N,N,N',N' -tetraacidaceticglacial).

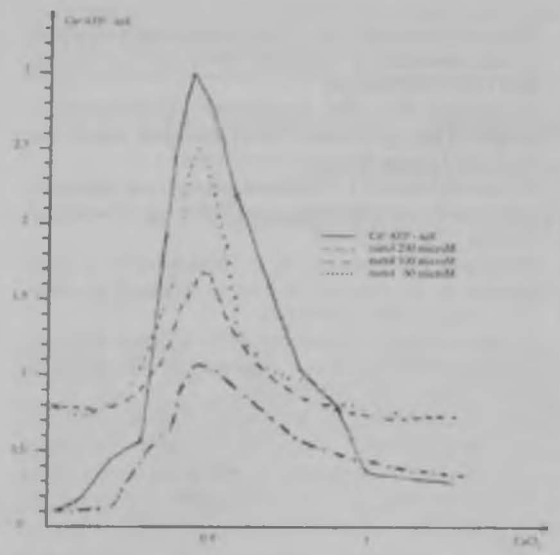


Figura 3. Efectul metolului asupra activităţii specifice a enzimei Ca^{2+} ATP-azei în prezenţa diferitelor concentraţii de $CaCl^2$

A. Variaţia activităţii enzimei Ca^{2+}ATP-azei RS de iepure în funcţie de concentraţiile de metol pe lângă concentraţiile constante de $CaCl_2$ (0,45 mM).

Tabelul I

Sol. bază EGTA microl	Imidazol 10 mM microl	Metol 10 mM microl	Conc. finală metol mM
4025	945	30	0,06
4025	935	40	0,08
4025	925	50	0,10
4025	900	75	0,15
4025	875	100	0,25

Obţinerea soluţiei de bază EGTA cu concentraţii diferite de metol: (Tabelul I). Mersul determinării este acelaşi pentru fiecare soluţie de bază cu concentraţie diferită de metol ca şi pentru soluţia martor:

I. 1 ml sol. de bază (Tabelul I), 10 microl ionofor (2 microM), 10 microl RS (20 microG), incubare 15 minute la 22°C;

II. 4,4 microl $CACL_2$ (0,1 M);

III. incubare 10 minute la 22°C;

IV. 50 microl ATP (0,1 M);

V. incubare 5 minute la 22°C; VI. oprirea reacţiei cu 1 ml TCA 5%; VII. măsurarea cantităţii de fosfor anorganic (din fiecare probă se fac 2-3 determinări). Proba de control nu conţine metol şi reprezintă activitatea enzimatică totală a Ca^{2+}ATP-azei. Soluţia de bază EGTA nu conţine metol nici Ca^{2+} şi reprezintă activitatea de bază (Mg^{2+}) a enzimei Ca^{2+}ATP-ază. Urmează citirea fotocolorimetrică a probelor iar valorile se determină de pe curba de calibrare în funcţie de extincţie. Se calculează activitatea totală ($Ca^{2+} + Mg^{2+}$) urmată de calcularea activităţii bazale (Mg^{2+}), iar diferenţa dintre activitatea totală şi cea bazală ne dă activitatea enzimatică a Ca^{2+}ATP-azei activat de Ca^{2+} (TCA = acid triclor -acetic)(Tabelul II).

Din tabelul II reiese că metolul inhibă în funcţie de concentraţie activitatea enzimei Ca^{2+}ATP-ază.

Tabelul II. Activitatea enzimei Ca^{2+} ATP-ază RS de iepure în funcţie de concentraţia de metol pe lângă concentraţie constantă de $CaCl_2$ (0,45 mM)

Conc. de METOL (M)	Activitatea enzimei ATP - azei TOTAL	EGTA	Ca^{2+}ATP	Inhibare	Activitate
	microMOL Pi/mg.minut			%	%
Control	4,10	0,516	3,50	0	100
6.10^{-5}	3,03	0,516	2,51	29	71
8.10^{-5}	3,70	0,516	2,18	38	62
1.10^{-4}	2,25	0,516	1,73	50	50
$1,5.10^{-4}$	1,87	0,516	1,33	61	39
$2,5.10^{-4}$	1,61	0,516	1,09	69	31

B. Variaţia activităţii enzimei Ca^{2+}ATP-ază RS de iepure în funcţie de concentraţia de $CaCl_2$ şi metol în prezenţa EGTA (0,5 mM).

Prepararea soluţiilor, ca şi mersul determinării este acelaşi ca mai înainte, iar rezultatele sunt trecute în tabelul III.

Tabelul III. Activitatea enzimei Ca^{2+}ATP-ază în prezenţa diferitelor concentraţii de $CaCl_2$ şi metol şi 0,5 mM EGTA (microMOL Pi/mg.minut)

Proba	EGTA cu dif. conc. $CaCl_2$ (mM)	Activitate Ca^{2+}ATP -ază	METOL 6.10^{-5} M	METOL 1.10^{-4} M	METOL 2.10^{-4} M
			Activitate Ca^{2+} ATP - ază		
1.	0,0	0,012	0,774	0,774	0,060
2.	0,045	0,050	0,774	0,774	0,060
3.	0,1	0,100	0,774	0,774	0,060
4.	0,2	0,400	0,774	0,838	0,064
5.	0,3	0,540	1,090	0,838	0,440
6.	0,4	2,600	—	—	—
7.	0,45	3,150	2,510	1,670	1,080
8.	0,5	2,900	2,510	1,740	1,080
9.	0,6	2,200	1,290	1,220	0,880
10.	0,7	1,600	—	—	—
11.	0,8	—	0,960	0,838	0,516
12.	0,9	0,800	—	—	—
13.	1,0	0,300	0,774	0,709	0,380
14.	1,1	0,280	—	—	—
15.	1,3	0,250	0,709	0,709	0,310

Metolul este folosit la developarea filmelor și hârtiilor fotosensibile (efectul developării crește în urma iradierii cu lumină verde),[15] la determinarea vitaminei B_1,[17] la determinarea fructozei din semințe,[8] la marcarea coloidelor de aur.[21] Este un alergizant cu potențial scăzut de sensibilizare,[7] crește tonusul mușchiului striat și neted.[2] Studiind efectul metolului asupra activității mușchiului cardiac am ajuns la același rezultat. Creșterea tonusului muscular se datorează stocării Ca^{2+} în citoplasma fibrei musculare în repaus. Inhibitorii pompei de Ca^{2+} RS din țesutul muscular neted blochează reumplerea depozitelor de Ca^{2+} intracelular[1,16] și o contracție susținută a mușchiului neted vascular.[19] Aceste substanțe produc inhibarea relaxării mușchiului neted al aortei de iepure produs de vasodilatatoare GNP ciclic (nitroglicerina și factorul natriuretic) fără să afecteze creșterea conținutului de GNP ciclic.[10] Inhibitorii Ca^{2+}ATP-azei opresc creșterea celulară, golirea rezervei de Ca^{2+} menține celula într-o stare de repaus asemănător Go. După reumplerea rezervei ciclul celular este reluat.[20] Rezultatul simpozionului Soc. Farma. japoneze cu privire la inhibitorii selectivi al ATP-azei RSD și endoplasmatic: tapsigargina, acidul ciclopiazonic, 2,5-di-(tert-butil)-1,4-benzohidrochinona, 3'3",5'5" tetraiodosulfoftaleina afectează funcțiile celulelor musculare netede și striate și anume contracția, concentrația ionică, excitabilitatea membranei și reglarea concentrației de Ca^{2+} intracelular.[22] Studiile noastre arată că metolul inhibă în funcție de concentrație activitatea Ca^{2+}ATP-azei de iepure, încadrând metolul în grupa inhibitorilor acestei enzime.

CONCLUZII

Metolul crește tensiunea de repaus, scade amplitudinea și durata contracției mușchiului papilar de iepure și scade activitatea enzimei Ca^{2+}ATP-azei RS de iepure în funcție de creșterea concentrației.

BIBLIOGRAFIE

1 Darby PJ, Kwan CY, Daniel EE - *Use of calcium inhibitors in the study of calcium regulation in smooth muscle.* Biol Signals 1993; 2:293-304

2 Domahidi I - *Efectul metolului, hidrochinonei și a soluției revelator alb-negru Azomureș asupra activității musculare.* Revista de Medicina și Farmacie Târgu - Mureș 1997; 43:40

3 Dux L, Martonosi AN - *The regulation of ATP-ase - ATP-ase interactions in sarcoplasmic reticulum membrane.* J Biol Chem 1983; 258:1896-11907

4 Ebashi S - *Regulation of muscle contraction the Croonian lecture.* Proc R Soc 1980; 207:259-286

5 Fiskum G, Lehninger AL - *The mechanism and regulation of mitochondrial Ca^{2+} transport.* Proc Fed Am Soc Exp Biol 1980; 39:2432-2436

6 Hasselbach W - *The sarcoplasmic calcium pump. A model of energy transduction in biological membrane.* Topics in Current Chem. 1979; 78:1-56

7 Jarisch R, Sandor I - *Standard epicutaneous testing: 5-year results and their effects on future examinations.* Z Hautkr 1978; 53:462-470

8 Jungreis E, Nechama M, Paz G, Homonnai T - *A simple spot test for the detection of fructose deficiency in semen.* Int J Androl 1989; 12:195-198

9 Kovács L, Rios E, Schneider MF - *Calcium transients and intramembrane charge movement in skeletal muscle fibers.* Nature 1979; 279:391-396

10 Luo DL, Nakazawa M, Ishibashi T, Kato K - *Putative, selective inhibitors of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} pump ATP-ase inhibit relaxation by nitroglycerin and atrial natriuretic factor of the rabbit aorta contracted by phaenilephrine.* J Pharmacol Exp Ther 1993; 265:1187-1192

11 Maclennan DH, YIP CC, ILES GH, SEAMAN P - *Isolation of sarcoplasmic reticulum proteins.* Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1972; 37:469-478

12 Martonosi AM - *Transport of calcium by sarcoplasmic reticulum in calcium and cell functions. III.* WY Cheung Academic Press 1982:37-102

13 Meissner G - *Ryanodine receptor/Ca^{2+} release channels and their regulation by endogenous effectors.* Annu Rev Physiol 1994; 56:485-508

14 Nakamura H, Jilka RL, Boland R, Martonosi AM - *Mechanism of hydrolysis by sarcoplasmic reticulum and the role of phospholipids.* J Biol Chem 1976; 251:5414-5423

15 Peschel G, Popescu T - *A nonclassical radiation process (Comorosan effect) studied by a photographic technique.* Physiol Chem Phys Med NMR 1987; 19:271-274

16 Rohacs T, Bago A, Deak F, Hunyady L, Spat A - *Capacitative Ca^{2+} influx in adrenal glomerulosa cells: possible role in angiotensin II response.* Am J Physiol 1994; 267:1246-1252

17 Sane RT, Doshi VJ, Jukar S, Joshi SK - *Simple colorimetric method for determination of thiamine hydrochloride in pharmaceuticals.* J Assoc Anal Chem 1985; 68:83-85

18 Schneider MF, Chandler WK - *Voltage dependent charge movement in skeletal muscle: a possible step in excitation-contraction coupling.* Nature 1973; 242 :244-246

19 Shimamoto H, Majarais IL, Shimamoto Y, Kwan CY - *Role of sarcoplasmic reticulum in the contractile function of vascular smooth muscle as studied by 2,5-di-(tert-butyl)-1,4-benzohydroquinone.* Biol Signals 1992; 1:182

20 Short AE, Bian J, Gosh TK - *Intracellular Ca^{2+} pool content is linked to control of cell growth.* Proc Nat Acad Sci 1993; 90:4986-4990

21 Stierhof YD, Humbel BM, Schwarz H - *Suitability of different silver enhancement methods applied to 1 nm colloidal gold particles: an immunoelectron microscopic study.* J Electron Microsc Tech 1991; 17:336-343

22 Watanabe M, Shigekawa M - *Physiological functions of endoplasmic and sarcoplasmic reticulum calcium pump and pharmacology of inhibitors of the pump.* Nippon Yakurigaku Zasshi 1993; 102:171-180

Új módszer gyógyszerek felszívódásának „in vitro" tanulmányozására: a háromfázisú „folyadék - alagút" modell

Ferencz László

Modelul trifazic "punte de lichid" Doluisio-Swintosky are mai multe dezavantaje: standardizarea greoaie din cauza formei complicate a vasului şi condiţiile greu reproductibile. Din aceste motive am elaborat un nou model, modelul "tunel de lichid", care elimină principalele inconveniente ale modelului amintit. Noul model foloseşte ca barieră lipidică acetofenonă care simulează bine proprietăţile membranelor biologice şi are o tensiune interfacială apropiată n-octanolului.
Cuvinte cheie: biodisponibilitate, modelul Doluisio-Swintosky, acetofenonă

The Doluisio-Swintosky triphasic "liquid-bridge" model has many disadvantages. It can be hardly standardized and conditions are hard to be reproduced. For these reasons we developed a new "liquid-tunnel" model, which eliminates the "liquid-bridge" model's disadvantages. The new model uses acetofenone as lipid barrier, an alternative for n-octanol, which simulates biologic membranes and has an interfacial tension similar to that of n-octanol.
***Key words**: biodisponibility, Doluisio-Swintosky model, acetophenone*

A biodiszponibilitás in vitro meghatározására elterjedten használt háromfázisú Doluisio - Swintosky "*folyadék-híd*" modell,[1,2] egy apoláris vagy gyengén poláris, a biológiai membránt szimuláló szerves folyadékrétegen keresztül történő mesterséges diffúzión alapul. A rendszer az A rekeszben szimulált gyomorsavat ($pH = 1,4$), a C rekeszben szimulált vérplazmát tartalmaz ($pH = 7,4$), melyekre a szerves folyadékot (membránt) rétegezzük (B rekesz). A méréseket általában 37 °C -on végezzük percenként 10 fordulattal .

A módszernek, előnyei mellett, számos hátránya is van :

- nehezen reprodukálható körülmények
  - -bonyolult formájú edény
  - -nem egyértelműen meghatározott keverési (rázási) módszer
- nagy térfogatú oldatok használata
- túlzott vastagságú membrán
- körülményes mintavétel az A és C fázisokból
- szabad oldószerfelület

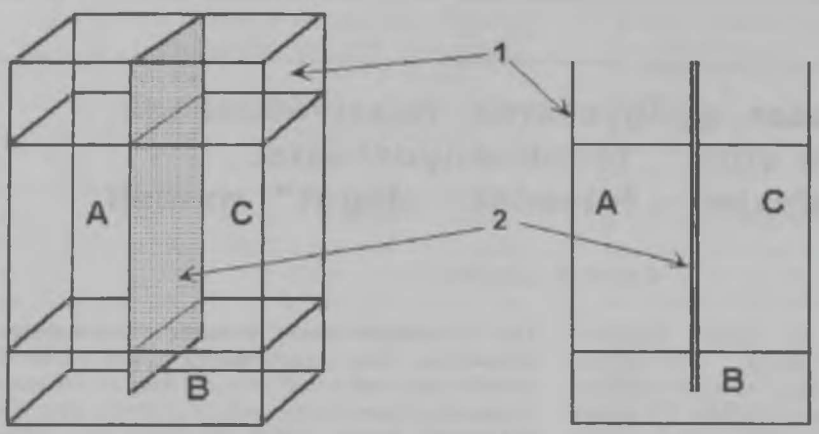
A módszer beállításakor tapasztalt nehézségek ösztönöztek egy új, hatékonyabb modell kidolgozására, a fent említett hátrányok kiküszöbölése érdekében.

MÓDSZER

Az edény bonyolult formájából adódó problémák megoldhatók, illetve a méretek szabványosíthatók egyszerűbb mértani forma használatával. Elválasztórekesszel két részre osztott, téglalap alapú egyenes hasáb ideális ebből a szempontból. A két rekesz az edény alsó részén kialakított résen közlekedik, kommunikál egymással. A membrán ebben az esetben az edény alsó részére kerül, a két vizes fázis pedig föléje, a két rekeszbe. A rés körül csak a szerves folyadék (membrán) található, így a vizes fázisok nem érintkeznek, illetve nem keveredhetnek egymással. A szerves és vizes fázisok relatív helyzete miatt, illetve a Swintosky-modell analógiájára a berendezést "*alagút-modellnek*" neveztem el.

Az edény üvegből készül, az elválasztófal az edény két szemközti falához ragasztható, a fenéktől 3-4 mm távolságra. A két rekesz térfogata elég nagy kell legyen ahhoz, hogy belőlük a mintavétel az átviteli állandók számításánál az oldatok térfogatát lényegesen ne módosítsa. Miniatűr változatban az edény a spektrofotometriás mérésekhez használt üvegküvettákból is kialakítható, számottevően leegyszerűsítve a méréseket. Ebben az esetben a két fázis koncentrációváltozása fotometriásan közvetlenül követhető, próbavételre nincs

Marosvásárhely: Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gyógyszeripar és Biotechnológia Tanszék
Szerkesztőségbe érkezett: 1997 január 16
Levélcím: Ferencz László, OGYE Marosvásárhely, Gh Marinescu 38 szám



1. ábra. Az "alagút-modell" nézetben és metszetben: 1 - edény, 2 - elválasztófal; A, C - vizes fázisok; B - membrán (szerves fázis)

szükség. Csupán arra kell vigyázni, hogy a mérősugár csak az egyik rekeszen haladjon át (A vagy C); ez a küvettatartónál kisebb (feleakkora) küvetta használatával könnyen megoldható.

A membránként használt szerves folyadék sűrűsége természetesen 1 g/cm³-nél (pontosabban a vizes fázisok sűrűségénél) nagyobb kell legyen. Ez a háromfázisú folyadékhíd modellekben használt oldószerekre (n-oktanol, heptán, benzol stb.) nem érvényes. Azonban, amint arra egy korábbi dolgozatban rámutattam,[3] az oktanolt helyettesíthetjük olyan oldószerekkel, amelyek vízre vonatkozó interfaciális feszültsége[4] az oktanoléhoz közeli. Az említett dolgozatban szoros korrelációt állapítottam meg az átviteli sebességi állandó és az interfaciális feszültség között. Ezt felhasználva javasoltam -többek között- az *acetofenont* az oktanol helyettesítésére ($\gamma = 9{,}22\times10^{-3}$ N/m szemben az oktanol $12{,}08\times10^{-3}$ N/m értékével). Az acetofenon sűrűsége 1,033 g/cm³, tehát a *vizes fázisok alatt fog elhelyezkedni.*

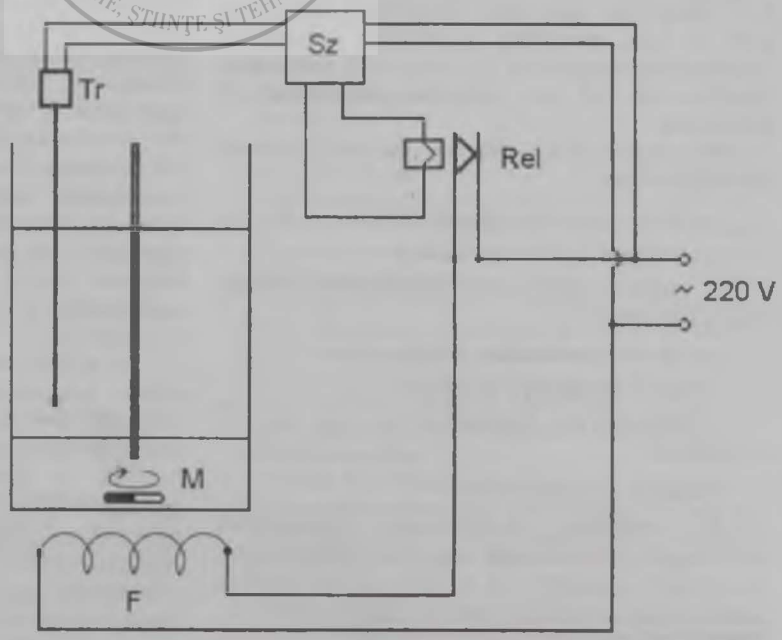
Más, az oktanoléhoz közeli felületi feszültséggel rendelkező szerves folyadékok a *benzaldehid* és a *benzilalkohol.* Ezek kísérleti parachor értékeiből,[5,6] az (1.) egyenlettel számolt felületi feszültségei az I. táblázatban adottak.

$$P = \frac{M}{d}\cdot\sigma^{1/4} \qquad (1.)$$

A táblázatból látható, hogy a felületi feszültségek gyakorlatilag az oktanoléval egyenlők, de mindenik oldószer sűrűsége 1-nél nagyobb. A javasolt oldószerek szerkezeti szempontból is hasonlítanak az oktanolhoz (7 vagy 8 szén-atom, egy oxigéntartalmú

I. táblázat

Oldószer	Parachor (*P*)	Molekulasúly (*M*)	Sűrűség (*d*) g/cm³	Felületi feszültség (σ) $\cdot 10^{-3}$ N/m
n-Oktanol	394,1	130,22	0,827	39,24
Acetofenon	293,8	120,14	1,033	40,72
Benzaldehid	256,2	106,12	1,046	40,66
Benzilalkohol	259,6	108,13	1,043	39,32



2. ábra. Termosztatált és kevert berendezés: F-fűtőtest, M-mágneskavaró, Tr-hőérzékelő - traduktor- (laboratóriumi kontakthőmérő), Rel- jelfogó (relé), Sz-szabályozó

poláros funkciós csoport). A benzaldehid, redukáló hatása miatt, könnyen redukálódó anyagok felszívódásvizsgálatára nem alkalmas.

Az A és C rétegeket kis adagokban, felváltva szükséges feltölteni, elkerülve ezáltal a két vizes fázis összekeveredését. Célszerű ilyen értelemben nagyobb térfogatú acetofenont betölteni, amelynek egy részét a vizes fázisok feltöltése után pipettával leszívhatjuk.

Az edény rázása a Doluisio-Swintosky modellhez hasonlóan elektromotor segítségével történhet, forgó-bólogató mozgást közvetítve a rendszernek. Reprodukálhatóbb viszont egy vízszintes vagy függőleges rázómozgás, esetleg a szerves fázis keverése kisméretű mágneskavaró segítségével. Ez utóbbi esetben a rendszer fűtése (termosztatálása) is könnyebben megoldható (fűtőasztalos mágneses keverőt és laboratóriumi kontakthőmérőt használva).

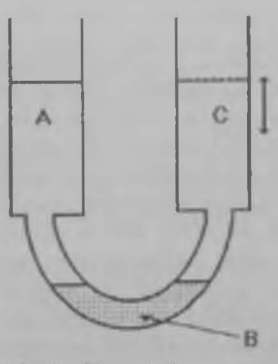
Az F fűtőtest kisteljesítményű (50 ÷ 200 W) kell legyen, mivel a nagyteljesítményű krómnikkel huzalok termikus inerciája nagy.

A rendszer tájékoztató jellegű méretei, illetve a mérés körülményei az alábbi táblázatban adottak:

II. táblázat

	Mértékegység	Méret	Megjegyzés
Szélesség	mm	45	belső méret
Vastagság	mm	35	belső méret
Magasság	mm	70	belső méret
Rés magassága	mm	4	az edény aljától
Vizes fázisok térfogata	ml	35	-
Szerves fázis térfogata	ml	10	-
Mágnes fordulatszáma	fordulat/perc	~ 200	szabályozható

Ha a szerves fázis rétegvastagságának és térfogatának csökkentésére törekszünk, az alábbi modell jó eredményt nyújthat :



3. ábra. A "kapilláris-alagút" modell

Ebben az esetben a két tartályt összekötő cső átmérője -és ezáltal a membrán térfogata- minimálisra csökkenthető. Ez jobban megfelel a valóságnak, mivel a szervezetben létező lipoproteikus membránok vastagsága 50 ÷ 100 Å. A "kavarás" az egyik tartály (A *vagy* C) függőleges mozgatásával is megoldható, ha a tartályokat összekötő cső hajlékony műanyagból (polietilénből) készül. A függőleges mozgás hatására a kapillárisból, illetve a kapillárisba áramló folyadék (vizes fázis) hatékony turbulens kavarást biztosít. A mozgás amplitúdóját és a cső hosszát úgy kell megválasztani, hogy a membrán a kapillárisban maradjon.

Az előzetes vizsgálatok a modell funkcionalitását bizonyítják. Részletes eredményekről egy következő dolgozatban számolunk be.

KÖVETKEZTETÉSEK

A vázolt modellnek számos előnye van a háromfázisú "folyadékhíd-modellhez" képest:

-szabványosítható méretek,
-reprodukálható körülmények,
-egyszerű mintavétel (a pipetta nem szennyeződik oldószerrel),
-kisebb térfogatú membrán (a farmakon nem halmozódik fel benne).

IRODALOM

1 LEUCUȚA S - *Introducere în biofarmacie.* Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1975; 109-118, 143-156

2 DOLUISIO JT, SWINTOSKY JV - *Biopharmaceutics. Factors influencing drug distribution in the body. Penetration of drugs through biological membranes-storage and elimination-factors influencing routes of drug administration.* Am J Pharm Sci Support Public Health 1965; 137(4):144-168

3 FERENCZ L - *Az interfaciális feszültség felhasználása gyógyszerek lipoid membránokon való áthaladásának modellezésében.* Rev med farm, 1997; 43:73-75

4 STERNBERG S ÉS MTSI - *Chimie fizică*, Ed Didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1981; 325-326

5 *** . *Manualul ingmerului chimist.* Ed Tehnică, Bucureşti, 1951; II:1885-1857

6 PREISICH M - *Vegyészek zsebkönyve.* Műszaki könyvkiadó, Budapest, 1959; 144-145

Unele valenţe medico-legale în infracţiunile de viol

Hecser László,[1] Viorel Hădăreanu,[1] Elena - Emilia Olaru,[2] H Jung[2]

Autorii au analizat constatările şi concluziile medico-legale în 220 examinări la femei, solicitate pentru viol. Vârsta persoanelor a fost de 5 - 83 ani (Mp 19,43 (1,17)±17,95 ani); coeficientul de variaţie (±89,91%) demonstrează, prin magnitudinea dispersiei la eşantion, că agresiunea sexuală la femei nu are predilecţie pentru o anumită vârstă şi poate atinge oricare categorie. Incidenţa a fost însă mai mare la 11 - 20 ani (77,72%). Examenul genital (42,35%) a constatat în 93 cazuri o stare de virginitate anatomică, din care în 29 cazuri (31,18%) s-a opiniat pentru un himen complezant (eazy-hymen), stare ce permite un raport sexual complet. În 17 cazuri (7,72%) femeile care au reclamat violul au fost multipare. Deflorarea recentă s-a constatat în 45 cazuri (20,45%), iar în 82 cazuri (37,27%) s-a constatat o deflorare veche. Autorii au observat marea incidenţă a deflorării vechi la categoria de 11-15 ani (16,25%) şi la 16-20 ani (38,46%), ceea ce probează o viaţă sexuală în timp consumată. Examenul secreţiei vaginale s-a efectuat în 105 cazuri. Spermatozoizii s-au pus în evidenţă în 26 cazuri (24,76%). În 92 cazuri (41,82%), femeile examinate au prezentat semne fizice externe de violenţă. În nici un caz timpul de îngrijiri medicale acordat pentru vindecare nu a depăşit 20 zile. La eşantionul de femei examinate s-a găsit în 8 cazuri (3,63%) o retardare mintală (oligofrenie), din acestea 3 femei au fost virgine, 2 au avut himen complezant şi doar într-un caz s-a constatat deflorare recentă. Observaţiile subliniază valoarea examinării medico-legale în caz de viol sau în caz de viol „reclamat" şi utilitatea acesteia în justiţie, ca probă materială.

Cuvinte cheie: viol, examinare medico-legală

The autors analyzed the medico-legal conclusions they drew after having examined 220 women who had been raped. Their age ranged between 5-83 (Mp = 19.43 [1.17] ±17.95 years), the variation coeficient (±89,91%) proved that sexual aggression doesn't depend on age. Still, the incidence was increased in the age group of 11 - 20 years (77.72%). The genital examination in 93 cases (42.35%) showed a state of anatomic virginity. 29 of these cases (31.18%) showed an eazy-hymen that permitted a complete sexual intercourse. 17 of these women were multipara. Recent defloration was found in 45 cases (20.45%) while 82 cases (37,27%) presented old defloration. The authors noticed the great incidence of old defloration in the age groups of 11-15 years (16.25%) and 16 - 20 years (38.46%) which proves an early sexual life. This was also sustained by the examination of the vaginal secretion. This examination was done in 105 cases. The spermatozoa were evident in 26 cases (24.76%). In 92 cases (41.82%) the women presented signs of physical aggression. None of the cases needed more than 20 days' medical assistance. There were 8 cases of women with oligophrenia in the studied group: 3 of them were virgin, 8 had an eazy-hymen and only one had undergone a recent defloration at the time of the rape. The conclusions underline the importance of medico-legal examination in the case of rape as solid evidence in the Law Courts.

***Key words**: rape, medico-legal examination*

Infracţiunile privitoare la viaţa sexuală din Codul penal (C.p.) cuprind: violul (art.197 C.p.), raportul sexual cu o minoră (art. 198 C.p.), seducţia (art. 199 C.p.), homosexualitatea (art. 200, C.p.), perversiunea sexuală care produce scandal public (art. 201 C.p.), corupţia sexuală (art. 202 C.p.), actele cu caracter obscen săvârşite asupra unor minori sau în prezenţa unui/unor minori), incestul (art. 203, raporturile sexuale între rude în linie directă sau între fraţi şi surori). Art. 204 C.p. stipulează că „tentativa infracţiunilor prevăzute la art. 197-198, art. 200 - 203 se pedepseşte".

Violul este infracţiunea sexuală cea mai pernicioasă şi constă în raport sexual prin constrângere fizică sau psihică cu o persoană de sex feminin sau profitând de neputinţa ei de a se apăra sau de a-şi exprima voinţa. Sub acest aspect

[1]Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş, Facultatea de Medicină, Disciplina de Medicină Legală
[2]Institutul de Medicină Legală „Prof dr Mina Minovici" - Laboratorul exterior Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 10.12.1996
Adresa pentru corespondenţă: Hecser László, UMF Târgu - Mureş, str. Gh. Marinescu nr. 38

„a poseda cu forța este a tăgădui o persoană".[1] De altfel, acesta este și sensul etimologic al cuvântului viol (vis *lat.* a forța, sau violare *lat.* a maltrata, a ataca, a produce vătămare), actul de viol fiind o infracțiune a alterității, în care victima este redusă la o stare de obiect sexual prin disocierea instinctului de afectivitate.[1] În final, el exprimă o tăgăduire a victimei ca persoană, un atentat grav la libertatea de persoană, a ceea ce are mai specific uman, de lezare a intimității. Această formă a sexualității este antiumană; agresorul realizează un instinct ancestral cu violență - instinctul sexual - prin lipsa inhibiției și afectivității. Legea penală prevede factori agravanți în această infracțiune și anume: vârsta sub 14 ani a victimei (minori), violul săvârșit de mai mulți agresori (viol în grup), dacă violul a fost săvârșit de o persoană în calitatea de tutore, de curator, educator-profesor, medic sau de îngrijire, în cazul în care s-a cauzat vătămare, vătămare gravă a sănătății persoanei violate. Forma cea mai gravă a violului este cea urmată de moartea victimei.

Violul este considerat de justiția tuturor țărilor ca o infracțiune gravă, un act antisocial sever: în cele 3 forme pedeapsa, stipulată în Codul Penal Român, este de 2-7 ani, 3-10 ani și 7-15 ani de privațiune de libertate.[2] Trebuie precizat că infracțiunea de viol și deflorare nu se suprapun și că deflorarea nu constituie un criteriu juridic de încadrare în infracțiunea de viol și nu constituie nici factor agravant juridic.

Agresorii nu aparțin întotdeauna patologicului, după cum victimele nu sunt întotdeauna „inocente"; destul de frecvent, în cazul „victimelor" apare un comportament provocator, incitativ, cu o acceptare tacită a actului sexual, și numai ulterior - pentru a se justifica în fața anturajului, a societății sau pentru obținerea unor beneficii (patrimoniale mai ales) apare acuzația de viol. Acuzația de viol nu poate fi susținută în lipsa datelor concrete la examinare medico-legală (lipsa unor leziuni care să argumenteze comportamentul agresiv al celui care a „forțat-o" și a celor care să dovedească „lupta", apărarea față de agresor). De multe ori aceste persoane cu comportament provocator sunt „victime" nu ale unor bolnavi psihici, ci ale unor indivizi normali - care devin prin întreaga procedură juridică în care sunt angajați ei înșiși, „victime".[3]

Examinarea medico-legală a părții vătămate - victimei actului de viol -, concluzia medico-legală formulată constituie o probațiune materială în justiție.[3,4]

Lucrarea analizează unele aspecte și valențele constatării medico-legale într-o cazuistică concretă de viol.

MATERIAL, METODĂ, REZULTATE

În perioada 1992-1994, la IML Târgu-Mureș s-au întocmit 9920 acte medico-legale care au inclus 7467 cazuri (75,27%) în care s-au eliberat certificate medico-legale (la cererea persoanelor fizice) și 2453 (24,73%) rapoarte de constatare medico-legală (la solicitarea poliției, parchetelor, instanțelor de judecată). Incidența anuală a certificatelor este de 2489±49,75 cazuri (Cv = ±13,99%), iar a rapoartelor de constatare de 817,66±28,64 cazuri (Cv =± 3,5%).

În perioada studiată, în 220 cazuri examinarea medico-legală s-a solicitat pentru infracțiunea de viol, ceea ce reprezintă o incidență de 2,21%. În 110 cazuri examinarea s-a efectuat la solicitare personală (incidența de 1,47% în categorie), iar în 110 cazuri aceasta a fost solicitată, prin rezoluție motivată, de organele de cercetare penală, de urmărire sau supraveghere penală (incidența în această categorie a fost de 4,47%).

Vârsta persoanelor examinate a variat între 5 - 83 ani, Mp fiind de 19,43 (1,17) ±17,95 ani (Cv = ±89,91%), demonstrând marea inomogenitate a eșantionului studiat care susține de fapt că pentru victimele unor acte de viol, vârsta este un criteriu nepreferențial.

În legătură cu categoriile de vârstă, se poate constata predominența la categoria 11-20 ani, cu o incidență de 77,72%; la categoria 16-20 ani incidența este de 41,36% (91 cazuri), la categoria 11-15 ani de 36,36% (80 cazuri).

Tabelul 1

Vârstă	Virgine		Deflorare recentă		Deflorare veche		Total	
ani	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%
1 - 5	1	(1,07)	0		0		1	(0,45)
6 - 10	8	(8,60)	2	(4,44)	0		10	(4,54)
11 - 15	47	(50,53)	20	(44,44)	13	(15,85)	80	(36,36)
16 - 20	35	(37.63)	21	(46,66)	35	(42,68)	91	(41,36)
21 - 25	1	(1,07)	2	(4,44)	14	(17,07)	17	(7,72)
26 - 30	1	(1,07)	0		4	(4,87)	5	(2,28)
31 - 35	0		0		2	(2,43)	2	(0,90)
36 - 40	0		0		1	(1,21)	1	(0,45)
41 - 45	0		0		2	(2,43)	2	(0,90)
46 - 50	0		0		1	(1,21)	1	(0,45)
51 - 55	0		0		1	(1,21)	1	(0,45)
56 - 60	0		0		1	(1,21)	1	(0,45)
61 - 65	0		0		0		0	
66 - 70	0		0		3	(3,65)	3	(1,36)
71 - 75	0		0		2	(2,43)	2	(0,90)
76 - 80	0		0		1	(1,21)	1	(0,45)
81 - 85	0		0		2	(2,43)	2	(0,90)
Total	93		45		82		220	

Predomină cele din mediul urban (123 cazuri - 55,9%) față de mediul rural (97 cazuri - 44,09%); raportul U/R este de 1,26.

Examinarea genitală a vizat constatarea virginității, a deflorării recente și a deflorării vechi, în funcție de vârsta persoanelor.

Analiza datelor scoate în relief următoarele:

-Din cele 220 examinări, în 93 cazuri (42,35%) persoanele au fost virgine anatomic; deflorarea recentă s-a constatat în 45 cazuri (20,45%), iar în 82 cazuri (37,27%) persoanele examinate au avut o viață sexuală anterioară evenimentului reclamat (deflorare veche).

-La categoria de vârstă 11 - 15 ani, din 80 de examinări în 13 cazuri (16,25%) s-a constatat o deflorare veche. În 47 cazuri (58,75%), persoanele examinate au fost virgine, iar în 20 de cazuri (25,6%) s-a constatat o stare de deflorare recentă.

-La categoria de vârstă 16 - 20 ani, din 91 persoane examinate, 35 femei au avut o stare de deflorare veche (38,46%). La această categorie s-a stabilit virginitatea anatomică în 35 cazuri (38,46%), iar în 21 cazuri (23,07%) o deflorare recentă.

-La categoria de vârstă 21 - 25 ani, din 17 persoane examinate, virginitatea a existat într-un caz (5,88%); în 14 cazuri s-a constatat deflorare veche (82,35%) și în 2 cazuri (11,76%) deflorare recentă.

-La categoria 26 - 30 ani, din 5 persoane examinate, o persoană a fost virgină (20,0%) și nu s-a constatat nici un caz de deflorare recentă.

-La fetițe examinate, în categoria 1 - 5 ani și 6 - 10 ani, din totalul de 11 cazuri, în 9 (81,81%) s-a constatat virginitate, stare ce a exclus un raport sexual vaginal complet și în 2 cazuri (18,18%) a existat deflorare recentă.

Trebuie precizat că noțiunea de deflorare veche se referă la vindecarea leziunilor himenale, de deflorare - prin epitelizare și nu cicatrizare - proces ce durează cel mult 12 - 14 zile. De asemenea, în nici un caz de deflorare recentă, documentația medicală nu a semnalat episoade complicative (hemoragii, rupturi vagino-perineale etc.) în afara celor două fetițe minore.

Raportul virginitate/deflorare veche este de 1,47 în mediul urban și de 0,87 în mediul rural, deci cu incidență mai mare a virginelor examinate ce reclamă viol, din mediul urban. Incidența deflorării U/R este de 2:1.

Din cele 93 cazuri de femei cu virginitate anatomică (himen intact, fără deflorare recentă sau veche), la 29 cazuri (31,18%) s-a diagnosticat un himen complezant (eazy-hymen), cu posibilitatea unui raport sexual complet fără deflorare. Criteriul s-a bazat pe elasticitatea himenului și gradul de dilatare la tracțiune medie a orificiului himenal. Himenul complezant s-a constatat la 1 - 15 ani în 13 cazuri (44,82%), la 16 - 20 ani în 14 cazuri (48,27%) și în câte un caz la 21 - 25 ani și 26 - 30 ani. În ce privește incidența himenului complezant în raport cu categoria de virgine, aceasta este la 11 - 15 ani de 27,65% (13 cazuri din 47 examinări) și de 40,0% la 16 - 20 ani (14 cazuri din 35 examinări).

Examenul biocriminalistic a fost constituit de examinarea secreției vaginale efectuată în 105 cazuri (47,72%). Prezența spermatozoizilor în secreția vaginală argumentează un raport sexual vaginal consumat, complet. Prelevarea secreției vaginale în funcție de data violului reclamat se prezintă în tabelul II.

Tabelul II

Ora de prelevare de la viol reclamat	Prezența de spermatozoizi +	++	+++	Total nr.	%
sub 24 ore	4	3	12	19	(73,07)
	21,05%	15,79%	63,15%		
25 - 48 ore	2	1	2	5	(19,22)
	40,0%	20,0%	40,0%		
49 - 72 ore	0	0	2	2	(7,69)
			100,0%		
peste 72 ore	0	0	0	0	

Prezența spermatozoizilor (structuri întregi) s-a evidențiat în 26 cazuri (24,76%).

Din cele 41 cazuri la care prelevarea secreției s-a efectuat la mai puțin de 24 ore de la violul reclamat, în 19 cazuri (46,34%) s-au găsit spermatozoizi întregi. Din cele 26 cazuri la care prelevarea secreției s-a efectuat la 25 - 48 ore, prezența spermatozoizilor s-a confirmat în 5 cazuri (19,23%), diferențele fiind statistic semnificative (χ^2=5,08; p=0,02). Din cele 18 cazuri la care intervalul dintre violul reclamat și prelevarea secreției a fost de 49 - 72 ore, doar în 2 cazuri (11,11%) s-au găsit spermatozoizi în secreția vaginală. În cele 29 cazuri, de himen complezant, în 3 cazuri spermatozoizii au fost vizibili în secreție (Tabelul III).

Tabelul III

Himen complezant 29 cazuri (31.18%)				Virgine d.p d.v. anatomic 64 cazuri (68,81%)
a	b	c	d	a. examinare tardivă
15	3	2	8	b. spermatozoizi
51,72%	10,34%	6,89%	27,58%	c. capete spermatozoizi
				d. lipsa spermă

În 64 cazuri (29,1%) de virginitate anatomică, raportul sexual vaginal reclamat nu s-a putut realiza obiectiv.

Din cele 220 examinări, în 92 cazuri (41,82%) persoanele examinate au avut leziuni traumatice obiectivizabile. În ce priveşte localizarea, cele mai multe leziuni s-au găsit la nivelul extremităţilor pelvine (60 cazuri - 28,7%) şi la nivelul extremităţii cefalice (52 cazuri - 24,88%) (Tabelul IV).

Tabelul IV

Localizarea	Certificate	Constatări	Total*
Cap	23 (22,11%)	29 (27,61%)	52 (24,88%)
Reg. cervicală	7 (6,73%)	9 (8,57%)	16 (7,65%)
Torace	10 (9,61%)	15 (14,28%)	25 (11,96%)
Abdomen	1 (0,96%)	0	1 (0,47%)
Membru sup.	19 (18,26%)	18 (17,14%)	37 (11,70%)
Membru inf.	32 (30,76%)	28 (26,66%)	60 (28,70%)
Reg. genitală	2 (1,92%)	6 (5,71%)	8 (3,82%)

* (leziuni cumulate)

În mecanismul de producere al leziunilor, se reţine lovirea directă cu un corp contondent (80 cazuri - 60,15%) (Tabelul V).

Tabelul V

Mecanismul de producere a leziunilor traumatice	Nr. cazuri	%
Lovire directă cu corp dur	80	(60,15%)
Comprimare între două planuri	25	(18,79%)
Zgâriere	15	(15,27%)
Lovire indirectă (cădere şi lovire)	12	(9,02%)
Arsuri prin corp incandescent (ţigară)	1	(0,75%)

(leziuni şi mecanisme cumulate)

Tipul de îngrijire medicală pentru vindecare nu a depăşit la nici un caz examinat 20 de zile (Tabelul VI).

Tabelul VI

Timpul de îngrijire medicală, de vindecare	Certificate	Constatări	Total
sub 5 zile	13 (43,33%)	9(25,00%)	22 (33,33)
6 - 10 zile	14 (46,66%)	22 (61,11%)	36 (54,54)
peste 10 zile	3 (10.00%)	5 (13.88%)	8 (12.12)

În eşantionul studiat, 8 persoane au avut deficienţe psihognostice de tipul oligofreniei (3,63%). Persoanele au avut vârsta de 11-22 ani. În 6 cazuri examinarea medico-legală a fost solicitată de părinţi, în 2 cazuri de organele de cercetare penală. Examinarea genitală a constatat stare de virginitate în 3 cazuri, himen complezant în 2 cazuri, deflorare veche în 2 cazuri şi deflorare recentă doar într-un caz. Examinarea secreţiei vaginale a evidenţiat prezenţa lichidului seminal doar într-un caz (cazul de deflorare recentă). Două persoane (virgine) au prezentat leziuni traumatice externe.

DISCUŢII

Legea penală precizează că acţiunea penală pentru fapta săvârşită prevăzută la alin.1 art.197 (viol) se pune în mişcare la plângerea prealabilă a persoanei vătămate. Faptele prevăzute la alin.1 şi 2 (art.197 C.p.) nu se pedepsesc în cazul în care intervine căsătoria dintre autor şi victimă înainte ca hotărârea judiciară să fie definitivă, iar în caz de participaţie, dacă a intervenit căsătoria dintre victimă şi oricare dintre participanţi. Această cauză de nepedepsire produce efecte faţă de toţi participanţii.

Art. 131 alin.1 C.p. stipulează că în cazul infracţiunilor pentru care punerea în mişcare a acţiunii penale este condiţionată de introducerea unei plângeri penale prealabile (denunţ penal) de către persoana vătămată, lipsa acestei plângeri înlătură răspunderea penală. Retragerea plângerii penale înainte de hotărârea judecătorească definitivă înlătură de asemenea răspunderea penală. Alin.2, art.131 C.p. arată că în cazul în care cel vătămat este o persoană lipsită de capacitatea de exerciţiu ori capacitatea de exerciţiu este restrânsă, acţiunea penală se pune în mişcare şi din oficiu. Această situaţie se întâmplă în cazul oligofrenelor. Art.132 alin.1 C.p. stipulează că împăcarea părţilor în cazurile prevăzute de lege înlătură răspunderea penală şi stinge şi acţiunea civilă. Împăcarea este personală şi produce efecte numai dacă intervine până la luarea definitivă a hotărârii judecătoreşti. În alin.2, art. 132 C.p. se arată că pentru persoanele lipsite de capacitatea de exerciţiu, împăcarea se face numai de reprezentanţii lor legali. Împăcarea produce efecte şi în cazul în care acţiunea penală a fost pusă în mişcare din oficiu. Am prezentat aceste referinţe juridice din două considerente principale: pe de o parte pentru a explica numărul relativ redus de cazuri care ajung la sentinţe penale şi civile, existând posibilitatea retragerii denunţului penal, a împăcării, mai ales cu compensaţie patrimonială, iar de pe altă parte pentru a sublinia, pe baza datelor prezentate, solicitarea constatării medico-legale şi încadrarea juridică a reclamaţiei de viol, atunci când această posibilitate se exclude cu certitudine, cum este starea de virginitate anatomică în care raportul sexual vaginal cu intromisiune de penis este imposibil.

Cea mai frecventă formă de viol este cel al unei femei de către un bărbat. În unele legislaţii se include în infracţiunea de viol (Germania de

pildă) și raportul sexual prin constrângerea fizică sau morală a soției de către soț. De asemenea, violul comis de femei asupra unui bărbat nu este inclus în Codul Penal și nici în patologie, deși problema este evident mediatizată.[6] S-a vorbit de viol în stare de inconștiență provocată de alcool sau de droguri, în stare de hipnoză, înșelăciune, prin substituirea soțului de către agresor.[7] Aceste situații necesită un element juridic de certitudine.

Se încearcă să se reconsidere violul, fiind catalogat drept o agresiune și nu neapărat un act sexual. În acest caz, nu mai are importanță dacă persoana care a fost violată a „cooperat" și nici dacă s-a produs intromisiunea vaginală a organului sexual masculin.

Incidența cazurilor de viol în diferitele grupuri de populații este variată. *Schei* și colab.[13] au investigat un grup de 1322 studente din Trondheim (Norvegia), din care 19% au menționat că au fost victimele unui abuz sexual înaintea vârstei de 18 ani și din care 5% au fost victimele unui viol sau a unei tentative de viol.

Într-un studiu japonez efectuat de *Yoshima* și *Sorenson*[8] la un eșantion de 796 femei având vârsta medie de 43,5 ani, se declară în peste 25% din cazuri cel puțin un act sexual săvârșit cu violență din partea soților.

Beeb și colab.[9] au raportat că aproximativ 15% dintre persoanele de sex feminin investigate au fost victimele unui act sexual violent; 8% au susținut o tentativă de viol și 5,3% contacte sexuale neacceptate, forțate. În 41,4% din cazurile de viol, femeile au fost victime ale unor raporturi sexuale violente repetate. Este de menționat că doar 24% din victimele violului și tentativei de viol au raportat incidentul infracțional poliției, 18,2% au solicitat îngrijire medicală și 21% au solicitat consultații (sfaturi) socio-juridice.

În statistica lui *Uuman* și *Siegel*[10], 14,5% dintre femeile investigate au trăit o agresiune sexuală în viața adultă. Agresiunile au fost comise de persoane cunoscute, din anturajul familiei sau persoane apropiate, intime. Studiul a evidențiat o dependență liniară directă între gradul de intensitate a violenței agresorului și gradul de relație victimă-agresor.

O problemă particulară se referă la abuzul sexual săvârșit asupra persoanelor cu retardare mintală, care ajunge la 37% din cazuri.[11] Majoritatea persoanelor sunt de sex feminin (72%), victimele de regulă nu prezintă alterarea semnificativă a capacității comunicării verbale, au un grad redus de invaliditate sau chiar minim. O parte din agresiuni au fost săvârșite de bărbați retardați mintal, de alți membri de familie sau de către persoanele de îngrijire.

Cramer și *McFarlane*[12] au abordat corelația folosirii materialelor pornografice și abuzurile fizice asupra femeilor. Din eșantionul studiat, 40% au raportat că partenerul lor a folosit odată sau în repetate ori aceste metode, o parte dintre ele au fost obligate prin forță (bătaie), după aceasta vizionare, la act sexual cu violență.

Din punct de vedere medico-legal precizările se referă la examinarea somatică generală, genitală și efectuarea examinărilor complementare, aprecierea stării și capacității psihice a victimei. Încadrarea juridică este exclusiv de competența instituțiilor de drept, sarcină deloc ușoară în cazuri concrete, ce subliniază opinia lui Voltaire „un viol este mai ușor de săvârșit decât de dovedit".

BIBLIOGRAFIE

1 Scripcaru Gh - *Medicina legală*. Ed Didactică și pedagogică SA, București, 1993
2 Codul Penal Român. Consiliul de Stat, București, 1973
3 Belis V - *Tratat de Medicină Legală*, vol. II, Ed Medicală, București,1995
4 Cod de Procedură penală. Consiliul de Stat, București, 1973
5 Gorgos C - *Dicționar Enciclopedic de Psihiatrie*, vol. I. Ed Medicală, București, 1987
6 Gorgos C - *Dicționar Enciclopedic de Psihatrie*, vol. IV. Ed Medicală, București, 1992
7 Ungureanu Mândru Maria - *Sex și sexologie*, Ed Medicală SA, București, 1994
8 Yoshima M, Sorenson SB - *Physical, sexual and emotional abuse by male intimates: experience of women in Japan*. Violence Victims, 1994; 1:63-77
9 Beeb DK, Gulledge KM, Lee CH, Replage W - *Prevalence of sexual assault among women patients seen in family practice clinics*. Fam Pract Res, 1994; 3:223-228
10 Uuman SE, Siegel IM - *Victim - offender relationship and sexual assault*. Violence Victims, 1993; 2:121-134
11 Furey EM - *Sexual abuse of adults with mental retardation: who and where*. Ment Retard, 1994; 3:173-180
12 Cramer E, McFarlane J - *Pornography and abuse of women*. Public Health Nurs, 1994; 4:268-272
13 Schei B, Muuns KM, Bendixen M, Forekomst AV - *Seksuelle overgref blant studenter i Trondheim*, Tidsskr Norv Laegeforen, 1994; 25:2491-2494

Studiul unor parametri hemodinamici şi de reactivitate vasculară cerebrală pe un lot de subiecţi sănătoşi prin ultrasonografia Doppler transcranială

Ioan Macavei[1], Ion Pascu[2]

Pentru a evalua reactivitatea vasomotorie a arterelor cerebrale indusă de CO_2, modificările relative ale vitezelor de debit sanguin au fost măsurate prin ultrasonografia transcranială Doppler (DTC) la nivelul arterelor cerebrale medii în timpul normocapniei şi diverselor grade de hipercapnie şi hipocapnie. Studiul s-a efectuat pe un lot de 28 de subiecţi sănătoşi. Sistemul DTC pulsat a permis pentru fiecare subiect măsurarea următorilor parametri hemodinamici separat pentru fiecare emisferă: viteza sistolică (VS), viteza medie (VM), indicele pulsatil (IP). S-a confirmat existenţa unei asimetrii acceptabile a vitezelor de circulaţie în cele 2 artere cerebrale medii (IA = 13 ± 9%), indice de asimetrie interemisferică comparabil cu cel din literatură (IA = 7,2 ± 6,4 %). S-a demonstrat deci existenţa unei asimetrii şi în ceea ce priveşte reactivitatea vasomotorie, exprimată prin indicele de asimetrie vasomotorie (IAV = 11 ± 8%). Se constată dispersia mare a indicilor de asimetrie emisferică (IA), respectiv a indicilor de asimetrie vasomotorie (IAV) în jurul valorilor medii. Această constatare denotă faptul că regula de bază este asimetrie de debit şi de reactivitate stânga-dreapta.

Cuvinte cheie: reactivitate la bioxid de carbon, Doppler transcranial, index de asimetrie inter emisferică

To evaluate the vasomotor reactivity induced by CO_2 in cerebral arteries the relative changes of the blood flow velocites were measured by transcranial Doppler in middle cerebral arteries during the normocapnia, hipocapnia and hypercapnia. We used a group cousisting of 28 normal subjects in order to measure the following parameters: sistolic velocity, mean velocity and pulsatil index. We confirmed an acceptable asymmetry of blood flow velocities in both middle cerebral arteries (IA = 13 ± 9%, asymmetry index comparable with other studies (IA = 7,2 ± 6,4%). We also demonstrated an asymmetry for vasomotor reactivity too. Vasomotor reactivity was evaluated by asymmetry index IAV = 11 ± 8%. We obtained a great dispersion for interemispheral asymmetry index and vasomotor asymmetry index in the range of meaň values. This shows that the basic principle is the asymmetry both in blood flow and left-right reactivity.

Key word: Carbon dioxide reactivity, Transcranial Doppler, Inter hemispheric asymetry index

Capacitatea vaselor cerebrale de a schimba debitul sanguin cerebral (DSC) şi volumul sanguin cerebral (VSC) prin modificarea calibrului vascular este esenţială pentru menţinerea stabilităţii perfuziei şi reducerea presiunii intracraniene. Presiunea intracraniană (PIC) urmează modificările de volum produse de vasoconstricţia sau dilatarea vaselor de rezistenţă pe măsură ce acestea răspund la stimularea capnică.[1,2,3]

Primele cercetări despre reactivitatea cerebrovasculară (RCV) au folosit ca stimul fiziologic CO_2, mai târziu fiind preferată acetazolamida (Diamox).[4,5,6] În clinică, această reactivitate este definită drept modificarea debitului sanguin cerebral (DSC) ca răspuns la variaţiile presiunii arteriale a CO_2 (Pa CO_2).

Studii clinice au demonstrat că reactivitatea este corelată cu prognosticul clinic. Pe loturi de subiecţi sănătoşi valoarea medie a RCV la CO_2 a fost de 85,6 ± 15,9%.[6,7,8] La pacienţii cu leziuni vasculare şi la cei cu boli cerebrovasculare RCV a fost semnificativ mai mică. Abilitatea vaselor de a se dilata e diminuată şi în emisfera afectată de o leziune de masă. Aceasta concordă cu o reactivitate redusă şi cu un prognostic neurologic slab.[11,12]

[1]Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Târgu - Mureş
[2]Clinica de Neurologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Târgu-Mureş
Primit la redacţie: 15.07.1998
Adresa pentru corespondenţă: I Macavei, Disciplina de Fiziopatologie, UMF Târgu - Mureş, str. Gh. Marinescu nr.38

O evaluare RVM ar trebui să fie practicabilă în orice stare clinică. Aceasta necesită procedee neinvazive, rapide, ușor de efectuat, accesibile, de acuratețe și necostisitoare. Metoda mai trebuie să fie și reproductibilă. De aceste deziderate se apropie metoda Doppler transcranial (DTC). Dezavantajul acesteia constă în faptul că modificările de DSC pot fi evaluate doar indirect prin intermediul variațiilor vitezelor de debit sanguin (DS). Ori aceasta presupune invariabilitatea diametrului vasului sonorizat pe toată durata efectuării testului.[13,14,15]

Studiul prezent ia în discuție răspunsul vasomotor cerebral (reactivitatea CO_2) la un lot de subiecți sănătoși, folosind metoda TCD.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe un lot de 28 de subiecți sănătoși (15 F și 13 B) cu vârste cuprinse între 21-30 ani. Subiecții studiați nu au prezentat factori de risc cardiovascular, nu au avut antecedente de boli cerebrovasculare, iar examenul clinic și neurologic efectuat înaintea studiului a fost normal.

Măsurarea fiecărui parametru la subiecții din lot a fost determinată cu un aparat Medasonics + CDS care utilizează metoda ultrasonografică Doppler pentru a obține date asupra dinamicii vasculare. Măsurarea vitezei debitului sanguin s-a efectuat prin metoda Doppler transcranial la nivelul arterelor cerebrale medii (ACM) la adâncimi de 48-58 mm transtemporal în condiții de normocapnie (respirație în laborator), hipercapnie (apnee 30-60/sec) și hipocapnie (hiperventilație 30-60/sec). Sistemul Doppler pulsat a permis pentru fiecare subiect măsurarea următorilor parametri hemodinamici separat pentru fiecare emisferă: viteza sistolică (VS), viteza medie (VM), indicele pulsatil (IP), viteza medie în hipercapnie (VM_1) și hipocapnie (VM_2) și răspunsul vasomotor cerebral (RVM).

Parametrii menționați mai sus au fost măsurați pe display-ul aparatului cu ajutorul unui cursor, după "înghețarea" imaginii. În plus, am calculat 2 indici care urmăresc compararea celor 2 emisfere între ele din punct de vedere vascular. Primul este indicele de asimetrie interemisferică (IA) cunoscut deja din literatură[15] fiind dat de formula:

$$I_A = \frac{VMd - VMs}{VMD + VMS/2} \times 100(\%)$$

unde VMd reprezintă viteza medie în artera cerebrală medie dreaptă (ACM) și VMs în ACM stângă

Acest indice compară procentul vitezelor medii ale ACM de cele 2 părți. Indicele de asimetrie interemisferică (IA) și VM au fost studiate de către autorii italieni pe un număr de 67 de subiecți sănătoși la nivelul ACM. Valorile înregistrate au fost pentru VM = 55,4 ± 8,8 și IA = 13,6%, valori concordante cu cele ale altor cercetători. Aceștia au considerat că valori de peste 20% sunt patologice, ele denotând în lipsa unei stenozări extracraniene, o stenoză sau o tromboză a uneia sau mai multor ramuri ale ACM cu viteză medie mai scăzută.

Al doilea indice este introdus de noi sub numele de indice de asimetrie vasomotorie (IAV) și compară între ele cele două emisfere din punctul de vedere al reactivității la CO_2 conform formulei:

$$IAV = \frac{RVMd - RVMs}{RVMd + RVMs/2} \times 100(\%)$$

REZULTATE

Tabelele I și II cuprind valorile parametrilor hemodinamici și de reactivitate vsomotorie obținuți pentru emisfera stângă, respectiv pentru emisfera dreaptă la subiecții studiați.

Tabelul I arată valorile obținute pentru emisfera stângă iar tabelul II pentru emisfera dreaptă.

Tabelul I. Valorile parametrilor hemodinamici și de reactivitate vasomotorie obținuți pentru emisfera stângă

Nr.	SEX	VÂRSTA	STÂNGA					
			VS	VM	IP	VM1	VM2	RVM
1.	F	24	107	77	0.76	94	42	55%
2.	F	21	99	61	0.95	82	36	55%
3.	F	28	101	66	0.86	94	45	51%
4.	F	20	99	61	0.87	71	44	47%
5.	F	24	78	59	0.56	83	28	65%
6.	F	26	102	74	0.71	99	48	50%
7.	F	30	88	64	0.59	81	38	52%
8.	F	30	110	78	0.68	107	55	48%
9.	F	22	119	83	0.85	113	53	54%
10.	F	21	135	102	0.65	126	56	55%
11.	F	28	100	74	0.82	93	42	54%
12.	B	27	75	50	0.85	82	31	61%
13.	B	28	83	52	0.8	64	34	46%
14.	B	28	101	71	0.71	96	34	64%
15.	F	25	110	83	0.67	101	44	56%
16.	F	26	97	70	0.62	72	19	73%
17.	F	29	75	45	0.97	73	27	62%
18.	F	21	89	61	1.08	96	42	55%
19.	B	23	63	42	0.67	53	17	66%
20.	B	26	95	71	0.53	119	31	74%
21.	B	24	77	48	0.99	63	29	52%
22.	B	29	89	64	0.67	96	48	49%
23.	B	30	75	41	1.23	69	25	63%
24.	B	27	86	53	1.36	85	42	50%
25.	B	24	94	59	0.85	93	29	67%
26.	B	24	101	69	0.9	107	31	70%
27.	B	29	119	75	1.31	101	31	68%
28.	B	25	126	85	0.74	102	33	67%
MEDIA VALORILOR		96.2	65.6	0.83	89.9	36.9	58%	
DEVIAȚIA STANDARD		16.6	14.1	0.21	17.3	10	8%	

Tabelul II. Valorile parametrilor hemodinamici și de reactivitate vasomotorie obținuți pentru emisfera dreaptă

Nr.	SEX	VÂRSTA	DREAPTA					
			VS	VM	IP	VM1	VM2	RVM
1.	F	24	85	59	0.7	75	34	54%
2.	F	21	102	64	0.92	83	39	52%
3.	F	28	80	54	0.81	93	34	62%
4.	F	20	99	59	0.93	82	31	61%
5.	F	24	93	59	0.97	112	38	65%
6.	F	26	104	77	0.64	115	48	57%
7.	F	30	88	62	0.72	85	38	55%
8.	F	30	124	93	0.67	112	63	43%
9	F	22	123	80	0.84	99	41	58%
10.	F	21	129	86	0.83	105	34	67%
11.	F	28	124	80	0.82	95	55	42%
12.	B	27	75	45	1.02	95	39	59%
13.	B	28	80	45	1.05	58	29	48%
14.	B	28	99	65	0.84	72	22	86%
15.	F	25	116	86	0.68	124	45	63%
16.	F	26	119	91	0.64	126	37	70%
17.	F	29	85	53	0.97	94	26	71%
18.	F	21	94	64	0.86	87	38	58%
19.	B	23	73	52	0.67	69	27	60%
20.	B	26	94	73	0.55	119	33	72%
21.	B	24	101	64	0.92	80	28	64%
22.	B	29	101	75	0.59	102	44	56%
23.	B	30	88	53	1.23	74	23	68%
24.	B	27	110	69	0.92	96	64	42%
25.	B	24	110	71	0.9	105	42	59%
26.	B	24	105	72	0.7	110	33	70%
27.	B	29	97	58	1.15	101	36	64%
28.	B	25	143	90	0.86	126	40	67%
MEDIA VALORILOR		102	67.8	0.84	96.2	37.9	60%	
DEVIAȚIA STANDARD		17.1	13.6	0.16	17.9	10.9	10%	

După cum reiese din cele două tabele, valorile găsite de noi pentru parametrii hemodinamici sunt similare cu cele oferite de literatură.

Pentru fiecare parametru în parte s-a calculat media valorilor și deviația standard. Deviațiile standard cele mai mici au fost observate la calculul vitezelor medii. Astfel, urmărirea vitezelor medii ale DS reprezintă un criteriu mult mai fidel de apreciere a modificărilor hemodinamice decât ale vitezei sistolice.Vitezele medii au importanța fiziologică cea mai mare datorită faptului că ele depind mai puțin de factorii cardiovasculari centrali cum ar fi: frecvența cardiacă, contractilitatea, rezistența periferică totală sau complianța aortică decât vitezele sistolice și diastolice care depind într-o măsură destul de mare de acești factori.

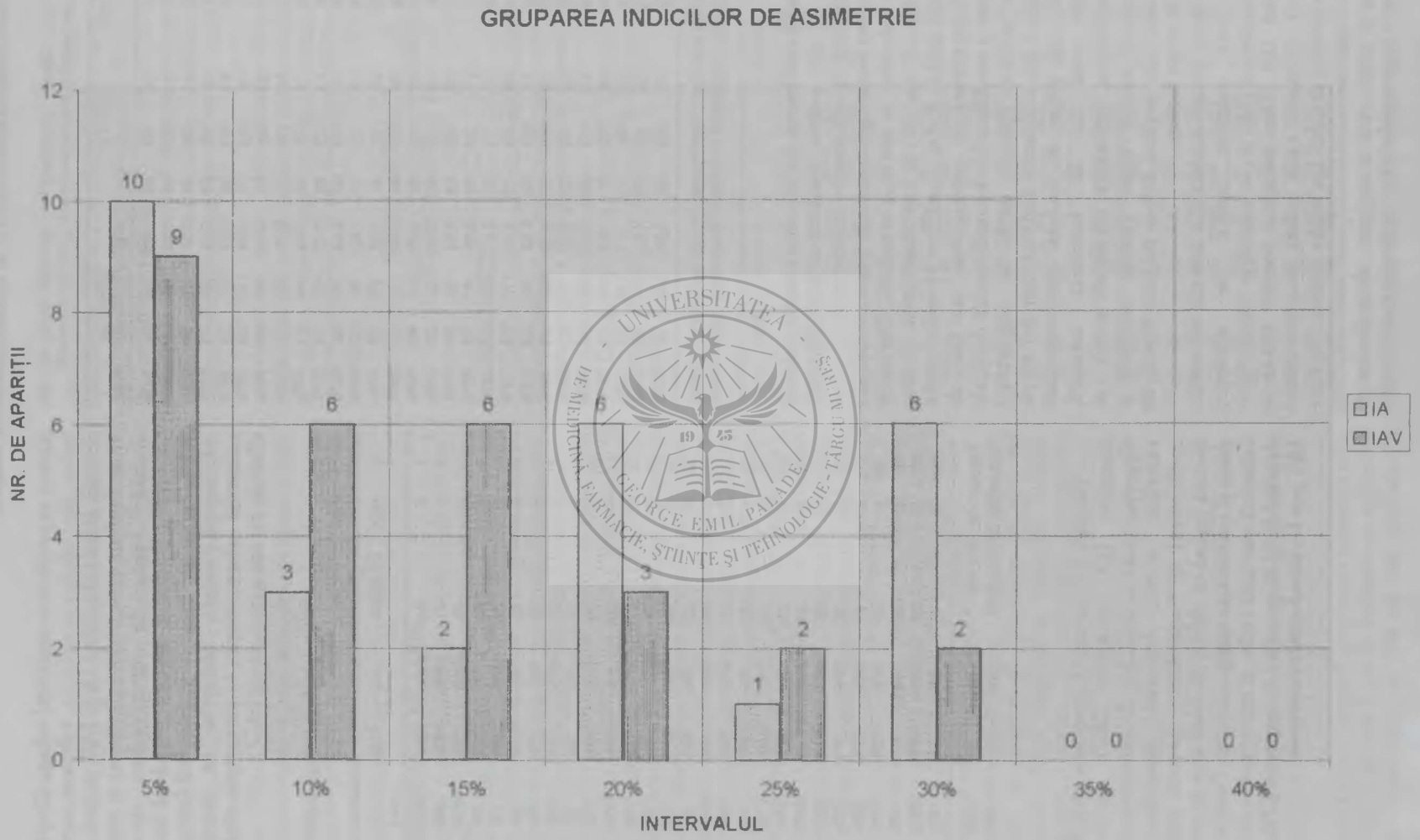
Pentru fiecare subiect din loturile de studiu s-au mai calculat indicii de asimetrie interemisferică (IA) și de asimetrie vasomotorie (Tabelul III). Din definirea acestor indici se remarcă obținerea unor valori pozitive atunci când emisfera dreaptă are viteza medie, respectiv reactivitatea vasculară la CO_2 mai mare decât cea stângă și invers, valori negative ale indicilor de asimetrie interemisferică și asimetrie vasomotorie denotă superioritata emisferei stângi. După cum reiese din tabel s-a calculat valoarea medie și deviația standard pentru IA și IAV, ținând seama de semnul acestora (valori algebrice) și respectiv neținând seama de semn (valori absolute). Calcularea mediei și deviației standard folosind valorile absolute este mai importantă întrucât ne informează asupra asimetriei de mărime a asimetriei interemisferice la persoanele sănătoase aflate în decada a treia de vârstă.

Tabelul III. Valorile indicilor de asimetrie interemisferică și de asimetrie vasomotorie

Nr.	SEX	VÂRSTA	IA	IAV	IA (abs)	IAV (abs)
1.	F	24	-26%	-2%	26%	2%
2.	F	21	5%	-6%	5%	6%
3.	F	28	-20%	19%	20%	19%
4.	F	20	-3%	26%	3%	26%
5.	F	24	0%	0%	0%	0%
6.	F	26	4%	13%	4%	13%
7.	F	30	-3%	6%	3%	6%
8.	F	30	18%	-11%	18%	11%
9.	F	22	-4%	7%	4%	7%
10.	F	21	-17%	20%	17%	20%
11.	F	28	8%	-25%	8%	25%
12.	B	27	-11%	-3%	11%	3%
13.	B	28	-14%	4%	14%	4%
14.	B	28	-9%	29%	9%	29%
15.	F	25	4%	12%	4%	12%
16.	F	26	26%	-4%	26%	4%
17.	F	29	16%	14%	16%	14%
18.	F	21	5%	5%	5%	5%
19.	B	23	21%	-10%	21%	10%
20.	B	26	3%	-3%	35%	3%
21.	B	24	29%	21%	29%	21%
22.	B	29	16%	13%	16%	13%
23.	B	30	26%	8%	26%	8%
24.	B	27	26%	-17%	26%	17%
25.	B	24	18%	-13%	18%	13%
26.	B	24	4%	0%	4%	0%
27.	B	29	-26%	-6%	26%	6%
28.	B	25	6%	0%	6%	0%
MEDIA VALORILOR			4%	3%	13%	11%
DEVIAȚIA STANDARD			16%	13%	9%	8%

Tabelul IV prezintă gruparea indicilor de asimetrie (IA, respectiv IAV). Se constată dispersia mare a indicilor de asimetrie în jurul valorilor medii, fenomen cuantificat prin coeficientul de variabilitate. Această constatare denotă faptul că regula de bază este asimetria de debit și reactivitate stânga-dreapta. Gradul acestei asimetrii este însă redus și inomogen; orice valori de până la 22 % pentru IA, respectiv 19% pentru IAV pot fi considerate ca normale.

Tabelul nr.IV



CONCLUZII

Concluziile care se desprind din acest studiu sunt următoarele:

Valorile găsite de noi pentru parametrii hemodinamici studiați sunt similare cu cele oferite de literatură cu excepția reactivității vasomotorii, la care s-au obținut valori mai scăzute datorită faptului că nu s-a folosit acetazolamida I.V. ca stimulent ci doar simpla hipercapnie prin apnee de durată medie. În plus, nu s-au determinat presiunile parțiale ale CO_2 pentru a obiectiva rezultatul apneei.

S-a confirmat existența unei asimetrii acceptabile a vitezelor de circulație în cele 2 artere cerebrale medii (IA=11±9%), IA comparabil cu cel din literatură (IA=7,2±6,4%).

S-a demonstrat existența unei asimetrii și în ceea ce privește reactivitatea vasculară la sănătoși exprimată prin indicele de asimetrie vasomotorie (IAV = 11±8%). Reactivitatea mai bună a fost de partea dreaptă, fie de cea stângă la fel ca și debitul mai crescut, dar fără nici o legătură între ele.

Se constată dispersia mare a indicilor de asimetrie (IA, respectiv IAV) în jurul valorilor medii, fenomen cuantificat prin coeficientul de variabilitate C_V=DS/IA mediu x 100=9/13 x 100= 69% pentru IA și C_V=DS/IAV mediu x 100= 8/11 x 100= 73% pentru IAV. Această constatare denotă faptul că regula de bază este asimetria de debit și de reactivitate stânga-dreapta. Gradul acestei asimetrii este însă redus și inomogen, orice valori de până la 22% pentru IA, respectiv 19% pentru IAV putând fi considerate ca normale.

Reactivitatea vasomotorie la CO_2, normală la persoanele sănătoase, denotă că acestea sunt posesoare ale unui sistem vascular suplu și elastic.

Ultrasonografia TCD este o metodă neinvazivă care permite evaluarea reactivității vasomotorii a arterelor cerebrale și pote fi utilă pentru identificarea cazurilor în care aceasta este modificată.

Concluziile de până acum sunt doar niște rezultate preliminare pe un lot sănătos de persoane aflate în decada a treia de vârstă. Urmează să extindem studiul asupra unor subiecți cu vârste și afecțiuni cerebrale diferite și utilizând urmărirea mai exactă a unor parametri respiratori și sanguini ($PaCO_2$, Astrup, etc.).

BIBILOGRAFIE

1. Aaslid R - *Physological testing of vasomotor reserve în Newell D W*, Aaslid R. - Transcranial Doppler, Raven Press, New York , 1992:83-99
2. Ringelstein E B, Sievers C, Ecker S et al - *Noninvasive assessment of CO_2* - Induced Cerebral Vasomotor Response in Normal Individuals and Patients With Internal Carotid Artery Occlusions, Stroke, 1988; 19, 8:963-969
3. Kleisser B, Scholl D, Widder B - *Assessment of cerebrovascular reactivity by Doppler CO_2 and diamox testing: which is the appropriate method?*, Cerebrovascular Dis, 1994; 4:134-138
4. Ringelstein EB, Van Eyck S, Mertens I - *Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilatating stimuli: comparision of CO_2 to acetazolamide*, J Cereb Blood Flow Metab, 1992; 12:162-168
5. Widder B, Paulat K, Hackspacher J et al - *Transcranial Doppler CO_2 test for detection of hemodinamically critical carotid artery stenoses and occlusions*, Eur Arch Psychiatry Neurol Sci, 1986; 236:162-168
6. Maeda H, Matsumoto M, Handa N - *Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in various types of ischemic cerebrovascular disease: evaluation by the transcranial Doppler method*, Stroke, 1993; 24:670-675
7. Bishop CC, Powell S, Rutt D - *Transcranial doppler measurement of middle Cerebral artery blood flow velocity: a validation study*, Stroke, 1986; 17:913-915
8. Markus HS, Harisson MJ - *Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatatory stimulus*, Stroke, 1992; 23:668-673
9. Diehl RR, Henkes H, Nahser HC et al - *Blood flow velocity and vasomotor reactivity in patients with arteriovenous malformations - A Transcranial Doppler Study*, Stroke, 1994; 25:1574-1580
10. Widder B, Kleiser B, Krapf H - *Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions*, Stroke, 1994; 25:1963-1967
11. Hartl WH, Fürst H - *Application of transcranial Doppler sonography to evaluate cerebral hemodynamics in carotid artery disease*, Stroke, 1995; 26:2293-2297
12. Huber P, Haneda J - *Effect of contrast material hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries - angiographic determination in man*, Invest Radiol, 1967; 2:17-32
13. Bray JM, Saumet JL, Lefteriotis G - *Le Doppler pulse transcranien en pratique quotidienne*. Concurs Med, 1992:1759-1766
14. Kleiser B, Scoll D, Widder B - *Doppler CO_2 and Diamox test: decreased reliability by changes of the vessel diameter?* Cerebrovasc Dis, 1985; 5:397-401
15. Viola S, Tenaglia MG, De Leonardis E et al - *Acute hemispheric stroke: correlation between three-dimensional transcranial Doppler, MR-angiography, CT and clinical findings*: Ital J Neural Sci, 1993; 14:225-232
16. Visser Gh, Huffelen van AC, Wieneke GH et al - *Bilateral increase in CO_2 reactivity after unilateral carotid endarterectomy*, Stroke, 1997; 28:899-905

Consideraţii asupra unor malformaţii renale, cauze de hipertensiune arterială la copil

Cristina Oana Mărginean[1], Constantin Rusnac[2]

Autorii au investigat prin metode radiologice şi ecografice 63 de copii cu hipertensiune arterială persistentă, punând în evidenţă la 23 copii (36,5%) diferite malformaţii renale şi ale căilor urinare. Cele mai frecvente anomalii, în ordinea descrescătoare a frecvenţei, au fost: rinichi hipoplazici, rinichi unici, rinichi polichistici, rinichi ectopici, malrotaţii, stenoze pielo-ureterale cu hidronefroză şi reflux pielo-renal. Mecanismele de producere a hipertensiunii arteriale au fost: prin suferinţă parenchimală, prin anomalii vasculare şi prin infecţie (pielonefrită cronică). Asocierea dintre unele malformaţii renale şi ale căilor urinare cu hipertensiunea arterială face obligatorie efectuarea de investigaţii radio-urologice şi nefrologice la toţi copiii cu hipertensiune arterială secundară, cât şi efectuarea de intervenţii chirurgicale cu rezultate favorabile în sensul normalizării tensiunii arteriale.

Cuvinte cheie: copil, hipertensiunea arterială, malformaţii renale

The autors have explored with radiologic and echografic metods 63 children with persistent HTA, putting in evidence in 23 cases (36,5%) some different renal malformations. The most frequent abnormalities in decreasing order of frequency were: hipoplazic kidneys, single kidneys, polycystic kidneys, ectopic kidneys, malrotation kidneys, pieloureteral stenosis with hidronephrosis and pieloureteral reflux. The HTA's mecanism of production were through parenchymal suffering, through vascular abnormality and through infection (chronic pielonephritis). The association between some renal malformations and urinary ways with HTA makes compulsory the radio-urologic and nephrologic investigations to all the children with secondary HTA . Surgical interventions with favorabil results, having in view of a normal arterial tension.

Key words: child, arterial hypertension, renal malformation

Se ştie că şi la copil hipertensiunea arterială (HTA) poate fi esenţială (foarte rară) şi secundară (mai frecventă), iar aceasta din urmă poate avea cauze renale, respectiv reno-vasculare şi extrarenale.[1,2,3] Deşi HTA secundară de origine renală şi reno-vasculară este cel mai des întâlnită în copilărie (80% din totalul cazurilor de HTA), puţine studii s-au ocupat de relaţia dintre malformaţiile renale şi HTA.[4,5,6]

Lucrarea de faţă urmăreşte studierea acestei relaţii cu scopul de a surprinde cât mai precoce acele malformaţii renale care evoluează cu HTA la copil.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe 63 copii cu HTA persistentă (37 fete şi 26 băieţi, cu vârsta cuprinsă între 4 şi 16 ani), internaţi în Clinicile de Pediatrie nr.1 şi 3 din Târgu - Mureş în perioada 1.I.1994-30.IX.1995.

Măsurarea tensiunii arteriale s-a efectuat cu manometrul cu coloană de mercur folosind metoda indirectă ascultatorie Korotkoff, manşete de lăţime adecvată vârstei şi condiţiile recomandate de grupul de experţi O.M.S. pentru copii.[7] S-a considerat HTA valoarea presiunii arteriale depăşind percentilul 95 al cifrelor normale ale presiunii arteriale sistolice şi/sau diastolice pentru vârsta respectivă.[2]

Diagnosticul malformaţiilor renale a fost stabilit pe baza unor investigaţii de specialitate : radiografie abdominală simplă, urografie endovenoasă, uretrocistografie micţională şi ecografie renală.[5] Bineînţeles, pe lângă aceste investigaţii speciale, bolnavii au beneficiat şi de examenele de laborator şi paraclinice de rutină în HTA.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din cei 63 copii cu HTA persistentă, un număr de 23 (36,5%) au prezentat malformaţii renale. În tabelul I sunt prezentate atât tipurile de malformaţii cât şi unele caractere ale HTA, inclusiv semnele şi simptomele asociate hipertensiunii.

Aşa după cum reiese din acest tabel, HTA la copiii noştri s-a întâlnit cel mai frecvent în categoria malformaţiilor renale de volum şi anume la bolnavii cu hipoplazie renală (8 copii). Arteriografii renale efectuate de Georgeta Nestor şi colab.[6] la

[1]Clinica de Pediatrie I, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
[2]Clinica de Pediatrie III, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş
Primit la redacţie: 06.12.1995
Adresa pentru corespondenţă: Cristina Oana Mărginean, Clinica Pediatrie I, Spitalul Clinic Judeţean

Tabelul I. Tipul de malformație,valoarea HTA și semnele asociate

Nr. crt.	Tipul de malformație	Nr. caz	HTA	Infecție urinară	Insuficiență renală
1.	Rinichi hipoplazici bilateral	5	medie	prezentă	absentă
2.	Rinichi hipoplazic unilateral	3	medie	prezentă	absentă
3.	Rinichi unic congenital	3	ușoară	prezentă	absentă
4.	Rinichi dublu bilateral	2	ușoară	absentă	absentă
5.	Rinichi polichistici	2	medie	prezentă	absentă
6.	Stenoză pieloureterală cu hidronefroză	2	severă	prezentă	prezentă
7.	Pensă vasculară cu pielectazie secundară	2	ușoară	prezentă	absentă
8.	Reflux pielorenal	2	severă	prezentă	prezentă
9.	Malrotație a rinichiului	1	ușoară	absentă	absentă
10.	Ectopie renală	1	ușoară	absentă	absentă

bolnavi adulți cu HTA și hipoplazie renală au pus în evidență artere renale gracile, hipoplazice, cu vascularizație intrarenală sărăcăcioasă, cauze probabile de ischemie renală și deci de HTA, ca și în cazul copiilor noștri, hipoplazia respectiv displazia renală figurând drept cauză de HTA secundară și la vârsta copilăriei.[8,9] Nefrectomia efectuată la unii dintre acești bolnavi cu rinichi hipoplazici a fost eficace, în sensul normalizării tensiunii arteriale, lucru dovedit și la 5 din cazurile noastre și la adulți.[6]

În categoria malformațiilor numerice, HTA a dominat net la copiii cu rinichi unic congenital (3 cazuri) și rinichi dublu bilateral (2 cazuri). De menționat că nu toți acești bolnavi au avut în antecedente infecții urinare de tip pielonefrită acută sau cronică cu semne de insuficiență renală, ca să putem incrimina în mecanismul HTA afectarea interstițiului. În schimb, în cazul rinichilor polichistici și mai ales al celor hidronefrotici (4 cazuri), infecțiile urinare au fost prezente și persistente, la cei 2 copii cu hidronefroză secundară unor stenoze pieloureterale fiind prezente și semne de insuficiență renală (densitate urinară scăzută, retenție azotată), inclusiv HTA.

Suferința parenchimală poate explica și HTA la bolnavii cu pielectazie secundară unor pense vasculare, explicația putând fi găsită în aceste vase aberante care comprimă rinichiul producând ischemie, ca și în cazul rinichilor malrotați sau ectopici (2 cazuri) la care Georgeta Nestor[6] (efectuând arteriografii renale la adulți) a găsit anomalii vasculare ce ar putea produce o ischemie secundară.

În sfârșit, la cei doi copii cu reflux pielorenal de grad mare (IV și V), cauza HTA constă, după cum se știe, și a dovedit-o și la copii Brumariu,[10] în existența nefropatiei de reflux cu semne de insuficiență renală, inclusiv HTA.

Cât privește caracterul HTA la copiii noștri cu malformații renale, pe lângă faptul că ea a fost persistentă și cu o durată între 2 și 10 ani, HTA a fost ușoară (TA diastolică depășind ușor valorile normale) la 9 copii din 23, medie (între valorile pentru HTA ușoară și severă) la 10 copii și severă (TA sistolică peste 180mmHg, cea diastolică peste 110 mmHg) la restul de 4 copii. Modificări EKG sau radiologice de hipertrofie ventriculară stângă sau modificări la examenul fundului de ochi (edem papilar și vasoconstricție a arteriolelor retiniene) nu s-au întâlnit decât la cei 4 copii cu HTA severă și persistentă, cu o durată între 8 și 10 ani.

Faptul că infecția urinară a fost prezentă și, de asemenea, persistentă sau recidivantă nu trebuie să surprindă în măsura în care cele mai multe dintre cazurile noastre se încadrează în categoria uropatiilor obstructive foarte agreate de infecția urinară.[11,12,13]

Nefrectomia, efectuată la 5 dintre bolnavii noștri cu rinichi hipoplazici și la 4 bolnavi cu rinichi polichistic, respectiv hidronefrotic, ca și diverse alte intervenții chirurgicale de rezolvare a sindroamelor joncționale sau a refluxului pielorenal (1 caz din cele două) sau a pielectaziilor prin pense vasculare, au fost eficace în sensul normalizării TA, argument în plus în favoarea originii renale a HTA la copiii noștri.

În sprijinul observațiilor noastre prezentăm 4 microfotografii după filme radiologice (urografii intravenoase), efectuate la copii cu HTA.

CONCLUZII

Investigarea prin metode imagistice (radiologice și ecografice) a 63 cazuri de HTA la copii a pus în evidență la 23 bolnavi diverse malformații renale cu care am putut stabili o relație de cauzalitate.

Pe primul loc ca și frecvență și importanță s-au situat cazurile de hipoplazie respectiv

Radiografia 1. P.S., 6 ani. HTA, infecție urinară. Urografie i.v: rinichi stâng ectopic.

Radiografia 2. M.C., 10 ani. HTA, infecție urinară. Urografie i.v.: hidronefroză dreaptă, rinichi stâng malrotat.

Radiografia 3. K.M., 12 ani. HTA. Urografie i.v.: rinichi polichistic drept, megaureter drept.

Radiografia 4. C.B., 13 ani. HTA. Urografie i.v.: hipoplazia rinichiului drept și hiperplazie compensatorie a celui stâng.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ 19 25 GEORGE EMIL PALADE

displazie renală, urmate de cazurile de rinichi unic congenital, rinichi polichistic, hidronefrotic și reflux pielorenal.

Hipertensiunea arterială la copiii cu malformații renale pare să rezulte fie din suferința parenchimală, fie din malformațiile vasculare asociate, fie din complicațiile de tip infecțios (afectare interstițială).

Posibilitatea existenței unor malformații renale în cazurile de HTA la copil ridică problema efectuării, în toate cazurile, a unor investigații nefrologice și, cel puțin în unele cazuri, a unor intervenții de chirurgie urologică, cu rezultate bune în sensul normalizării tensiunii arteriale.

BIBLIOGRAFIE

1 Moraru D - *Hipertensiunea arterială la copil.Aspecte epidemiologice şi etiologice.*Pediatria, 1992; 41:17-26

2 Popescu V - *Hipertensiunea arterială (HTA) la copil.* Pediatria,1993; 42:120-126

3 Coody DK, Zetman RJ, Portman RJ - *Hypertension in children.* J Ped Health Care, 1995; 9:3-11

4 Fumeron C - *Rein et hypertension chez l'enfant.* Cardiologie Pratique, 1993; 237:14-15

5 Kourilsky O - *Explorations néphrologiques dans l'hypertension artérielle.* Canal Press, 1993; 22:5-7

6 Nestor Georgeta, Antonescu C, Fotiade B et al - *Malformaţii renale şi hipertensiunea arterială.*Viaţa Medicală, 1981; 28:203-207

7 Rusnac C - *Sindromul hipertensiv.*În: Sindroame în Pediatrie, vol.2, Ed Medicală, Bucureşti, 1992:107-134

8 Moraru D - *Hipertensiunea arterială la copil.Mecanisme patogenice implicate în hipertensiunea arterială şi corelaţii terapeutice.*Pediatria, 1992; 41:46-60

9 Khalil A, Singh TP, Arora R et al - *Pediatric hypertension clinical profile and etiology.*Indian Pediatrics, 1991; 2882:141-146

10 Brumariu O - *Refluxul vezico-ureteral, cauză de hipertensiune arterială la copil.*Pediatria, 1988; 37:81-83

11 Felea Doina - *Studiul prospectiv al hipertensiunii arteriale la copil.* Teză de Doctorat, U.M.F. Iaşi, 1996:63-68, 72-77

12 Ingelfinger JR - *Pediatric hypertension.* Curr Op Pediat, 1994; 6:198-206

13 Scharer K - *Hypertension renale chez l'enfant,* Ann Nestle, 1994; 42:1-19

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Klinikai tanulmány a Sepsiszengyörgyön élő, két évesnél kisebb gyermekek vérszegénységéről

Molnár Mária[1], Pap Zoltán[2]

Anemia feriprivă este cea mai frecventă boală hematologică a sugarului şi copilului mic. Studiul efectuat de Ministerul Sănătăţii şi UNICEF în douăzeci de judeţe şi în municipiul Bucureşti a indicat o prevalenţă crescută a anemiei în toate zonele ţării. Prevalenţa globală a anemiei la copiii sub 2 ani a fost de 49,7%. În municipiul Sfântu-Gheorghe am examinat 1236 copii proveniţi din familii, leagăne de copii şi spital, la care am determinat hemoglobina şi sideremia. În 70,8% din cazuri am constatat prezenţa anemiei. Am încercat să găsim cauzele favorizante şi cele determinante ale apariţiei acestei boli.

Cuvinte cheie: anemie feriprivă, copil

The authors have examined 1236 small children under the age of two, coming from different families, orphanages and hospitals, and they made known the clinic symtoms, the hemoglobin and the iron level in blood. They have found 70,46% of the children suffering from anemia. They have tried to reveal the causing factors of anemia for the sake of an effective therapy.

***Key words:** anemia, child*

A vérszegénység a csecsemő és kisgyermek leggyakoribb hematológiai megbetegedése.[2] Az ebben a korban előforduló vérszegénységek 90%-át a vashiányos anémia teszi ki.[4] A vashiányos anémia hypochrom és microcyter.[5] Az UNICEF és az Egészségügyi Minisztérium közösen egy tanulmányt készített Románia 20 megyéjében és Bukarestben, és a két évesnél kisebb gyermekek 49,7%-át találta vérszegénynek[6]: a hemoglobin értéke az elfogadott normálérték alatt volt.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Ismerve a vérszegénység fontosságát[1] és gyanítva gyakoriságát, érdemesnek találtuk Sepsiszengyörgyön megvizsgálni és követni a két évesnél kisebb gyermekeket. Megvizsgáltunk 1236, két évesnél kisebb gyermeket és követtük időben a hemoglobin (HgB), szérum vas szintet, valamint a klinikai tüneteket. A gyermekek közül 1025-t ambulánsan vizsgáltunk a városi körorvos segítségével, 92 árvaházi gyermek és a többi 119 beutalt volt a megyei kórház gyermekosztályára különböző akut megbetegedéssel.

EREDMÉNYEK

A vizsgált gyermekek életkora és neme a következőképpen oszlott meg:

I. táblázat

életkor	lány	fiú	összesen
1 - 6 hó	72	12	84
7 - 12 hó	360	420	780
1 év - 2 év	180	192	372
összesen 2 év alatt	612	624	1236

II. táblázat

hányadik szülés	család	árvaház	kórház	összesen
első	492	17	39	548
második	431	8	35	474
harmadik	87	19	21	127
negyedik	11	10	9	30
ötödik	3	4	7	14
hatodik	1	5	3	9
hetedik	-	12	5	17
ismeretlen	-	17	-	-

Táblázatba foglaltuk, hogy a vizsgált gyermekek hányadik szülésből származnak, így bepillantást nyerhettünk bizonyos mértékben a családjukba: 70 gyermek az ötödik, hatodik és hetedik a családban, az árvaháziak közül 17-ről nincsenek adataink. A vizsgált gyermekek közül három ikerpár és 227 különböző fokú disztrófiás volt.

[1]Sepsiszentgyörgyi Megyei Kórház, Gyermekosztály
[2]Marosvásárhelyi 2. számú Gyermekklinika
Szerkesztőségbe érkezett: 1997 06 13
Levélcím: Molnár Mária, Sepsiszentgyörgy, Megyei Kórház

A helytelen táplálás nagy fontossággal bír a vérszegénység kialakulásában.[2,6] A követett gyermekek közül 325 természetesen táplált, 394 vegyesen és a többi 517 mesterségesen - ide tartozik az összes intézetbeli is. A vegyesen és mesterségesen táplált gyermekek nagy része (481) tejport kapott (Lacto, Lactosan, Gluvilact, tejpor, stb.) és a többi tehéntejet. Egy másfél éves gyermek evett egy éves koráig kizárólag tehéntejet, több mint egy literes napi adagban. Ennél a gyermeknél az anémiának nyilvánvaló klinikai és laboratoriumi tüneteit észleltük.

Mindenik esetben meghatároztuk a hemoglobin értékét nyilvántartásba vételkor, aztán esetenként megismételtük. Az első eredmények a következők:

III. táblázat

Hgb g/100 ml	család	árvaház	kórház	összesen
< 10	421	44	72	537
10 - 11	275	26	33	334
> 11	329	22	14	365

Ha elfogadjuk a hemoglobin első normál értékének a 11 g/100 ml-t, akkor 871 gyermek ennél kisebb értékkel rendelkezik. Tehát a vizsgált gyermekek 70,46% vérszegény. Ezen esetek megoszlása a következő:

- a családban vizsgált 1025 gyermek közül 696 anémiás (67,81%),
- az árvaházban vizsgált 92 gyermek közül 70-en (76,07%) vérszegények,
- a kórházba beutalt 119 gyermek közül 105 (88,23%) anémiás.

Ha a születési súly és az anémia közti kapcsolatot keressük, nyilvánvaló, hogy a vérszegénység gyakorisága fordítottan arányos a születési súllyal. A normál születési súlyúak 68,36%-a, az első fokú koraszülöttek 70,5%-a, a másodfokú koraszülöttek 88,46%-a anémiás.

A gyermekek közül 42-nél meghatároztuk a szérum vas szintet a vizsgálat kezdetén és a tanulmány során később többször. Az első meghatározások értékeit a IV. táblázat mutatja.

IV. táblázat

szérum vas: µg/100 ml	esetek száma
< 30	3
30 - 40	15
40 - 50	9
50 - 60	3
> 60	12

Megemlítjük, hogy a megyei kórház laboratóriumában a szérum vas normál értékei: 46,3 µg/100 ml - 184,14 µg/100 ml. Tehát a szérum vas szint az esetek 42,8%-ban alacsony volt.

MEGBESZÉLÉS

Összefüggést kerestünk a gyermekekről kapott információk és a vérszegénység között, hogy feltárhassuk az elősegítő tényezőket.

- az árvaházi gyermekek 76,07%-ban vérszegények:
  1. a gyermekek 43,69%-a koraszülött (és 23-nak nem ismerjük a születési súlyát),
  2. egy ikerpár,
  3. mindannyian mesterségesen táplálták és legtöbbjük helytelenül az intézetbe jutás előtt,
  4. a gyermekek 69,56%-a különböző fokú disztrófiás,
  5. a gyermekek 71%-nál gyakoriak voltak a különböző akut megbetegedések: légúti, bél és bőrfertőzések;
- a kórházba beutalt gyermekek 88,23%-a vérszegény. Mindannyian akut megbetegedés miatt kerültek az egészségügyi intézménybe, amely mellett a következő tényezők segíthették elő az anémia megjelenését:
  1. az esetek 32,25%-a koraszülött,
  2. 92,43%-a vegyesen és mesterségesen táplált, és ennek több mint a fele helytelenül,
  3. másod- és harmadfokú disztrófiás a gyermekek 26,05%-a,
  4. 59,66%-uk gyakran részesült ambuláns vagy kórházi kezelésben különböző akut megbetegedés miatt,
  5. egy gyerek anyja a terhesség alatti nagyfokú vérszegénységére tartós kezelésben részesült;
- az ambulánsan, családban követett gyermekek 61,87%-a anémiás. Ezen esetek kialakulásának elősegítő tényezői a következők lehetnek:
  1. koraszülöttség: 20,39%,
  2. két ikerpár,
  3. 67,17% vegyesen és mesterségesen táplált,
  4. különböző akut megbetegedésben esett át 6,04%.

KÖVETKEZTETÉSEK

Bizonyságot nyert az a tény, hogy, habár a gyermekek különböző társadalmi körülményekkel, családi és személyi előzményekkel rendelkeznek két éves kor alatt nagyon gyakori az anémia Sepsiszentgyörgyön. Az UNICEF által közölt felmérés eredményéhez viszonyítva (49,7%) nálunk több (70,46%) az anémiás gyermek, de az okok és az elősegítő tényezők hasonlóak.

IRODALOM

1 Anca I - *Urgenţe în pediatrie*, Ed Medicală, Bucureşti, 1996:40

2 Björn - Rasmussen E - *Iron absorbtion - present knowledge and controversies*. Lancet, 1983; 1:914

3 Ewerbeck H - *Gyermekkori elkülönítő diagnosztika*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1989:106

4 Georgăneanu M - *Pediatrie*, Ed Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983:364

5 Georgăneanu M - *Ghid de diagnostic în pediatrie*, Ed Medicală, Bucureşti, 1993: 138

6 Hallberg L - *Iron nutrition and food iron fortification*, Semin Hematol, 1982; 19:31

7 Schuler D - *Gyermekgyógyászat*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1992:273

8 Studiul Naţional de Nutriţie - *Raport final 1993*. Lucrare editată cu sprijinul Reprezentanţei UNICEF în România, ediţia a 2-a, p. 21-24

9 Maiorescu M, Iacob Constanţa, Cirea Antoaneta - *Elemente de nutriţie pediatrică*, Ed Medicală, Bucureşti, 1987:138, 145, 152, 306

10 Moraru D, Cîrdei E, Mădălina Tuluc, Burlacu M - *Anemiile hemolitice ereditare la copil*, Progrese recente în pediatrie, AMR, Soc Română de Pediatrie Bucureşti, 1996:668

11 Pap Zoltán - *Vashiányos anaemia*, Gyermekgyógyászat II Kötet, 1997:185

12 Richard E Berrman, Robert Kliegman - *Essentials of pediatrics* Nelson, 1990:80, 81, 500, 501

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÎRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Evaluarea funcţiei mecanice a atriului stâng după conversia fibrilaţiei atriale

Cristian Muntean[1], Eugen Panţuru[4], Laurenţiu Cozlea[3], Ionuţ Ţilea[2], Dan Fărcaş[3], Cristina Şandor[2], Dan Bratu[2]

Funcţia mecanică a atriului stâng la bolnavii cu fibrilaţie atrială are implicaţii în conduita terapeutică medicală sau chirurgicală şi monitorizarea tratamentului anticoagulant. Scopul lucrării a fost studiul activităţii mecanice a atriului stâng după defibrilare electrică sau medicamentoasă la pacienţii cu fibrilaţie atrială paroxistică. S-au comparat două loturi de pacienţi: lotul A 10 pacienţi cu fibrilaţie atrială paroxistică mai mică sau egală cu 7 zile, cu vârsta medie de 54,8 ani având ca substrat etiologic: valvulopatii mitroaortice (4), cardiopatie ischemică (3) şi 3 cazuri fără substrat etiologic care au fost convertiţi în ritm sinusal şi lotul B constând din 20 de bolnavi cardiovasculari în ritm sinusal. S-au studiat parametrii de contractilitate ai atriului stâng: volum telesistolic, telediastolic (ecocardiografie 2D), viteza undei A, undei E, raport vit A/vit E, care la lotul A au fost evaluaţi la 24 ore, 7 zile şi 4 săptămâni de la conversia în ritm sinusal. Rezultate: volumele telesistolic şi telediastolic ale atriului stâng determinate la pacienţii din lotul A au fost similare la 24 h şi 7 zile după conversia în ritm sinusal (93,3±4,32 ml, respectiv 73,5±5,46 ml), dar au fost modificate semnificativ la 4 săptămâni (89,1±4,2 ml, respectiv 69,2±5 ml), cu valori apropiate cu ale pacienţilor din lotul B (85±5 ml, respectiv 65±4 ml). Viteza undei A (44,3±2,21 cm/s) şi raportul Vit A/Vit E (0,54±0,07) determinate la 24 h după cardioversie nu au fost modificate semnificativ faţă de valorile obţinute la lotul B (46±4 cm/s, respectiv 0,6±0,05) demonstrând reluarea activităţii mecanice a atriului stâng în primele 4 săptămâni la pacienţii cu fibrilaţie atrială paroxistică mai mică sau egală cu 7 zile. Concluzii: Scăderea în dinamică după defibrilare a volumelor atriale poate constitui un marker al stabilităţii ritmului sinusal şi prognosticului. Scăderea graduală a volumelor atriale ridică problema cauzalităţii în relaţia dimensiunile atriului stâng - fibrilaţie atrială. Dinamica reluării activităţii mecanice a atriului stâng având ca marker viteza undei A şi raportul Vit A/Vit E permite evaluarea mecanismelor de contractilitate atrială stângă post conversie şi implicaţiile sale privind monitorizarea tratamentului anticoagulant, studiul parametrilor de performanţă ai ventriculului stâng.

Cuvinte cheie: fibrilaţie atrială paroxistică, funcţie atrială, volum atrial, ecocardiografie

Mechanical left atrial function in patients with atrial fibrillation has implications in the management of medical or surgical treatment and the guiding of anticoagulant therapy. Objective: to assess the mechanical left atrial activity after electric or pharmacological conversion of paroxysmal atrial fibrillation. Patients and methods: we compared two groups of patients: the group A - 10 patients with paroxysmal AF (≥7 days duration), mean age 54.8 years, who have in etiological terms: left-sided valvular heart disease (4), ischaemic cardiopathy (3) and lone atrial fibrillation (3), who were converted to sinus rhythm. The second group - 20 patients with cardiovascular disease in sinus rhythm. The endsystolic, enddiastolic left atrial volumes, the peak atrial systolic (A), peak early diastolic (E) velocities and their ratio (A/E) were measured for both groups. In patients of group A, all measurements were carried out within the first 24 h, on day 7 and after 4 weeks postconversion of AF to sinus rhythm. The endsystolic, enddiastolic LA volumes in patients of group A were similar at 24 h and 7 postconversion in sinus rhythm (93.3±4.32 ml and 73.5±5.46 ml) but showed a significant difference at 4 weeks postconversion (89.1±4,2 ml and 69.2±5 ml) with close values those carried out in patients of group B (85±5 ml and 65±4 ml). There was no significat difference between peak values . A velocity (44.3±2.21 cm/s) and the ratio A/E (0.54±0.07) in patients of group A at 24 h and values obtained in patients of group B (46±4 cm/s and 0.6±0.05), suggesting recovery of mechanical left atrial in group B (46±4 cm/s and 0.6±0.05), also suggesting recovery of mechanical left atrial activity within the first 4 weeks postconversion in sinus rhythm in patients with paroxysmal AF (≥7 days duration). Dynamic decreases of left atrial volumes postconversion could be a good marker of prognostic value for the maintenance of sinus rhythm. Gradual decrease of left atrial volumes raise the problem of determination in the relationship of left atrial size to atrial fibrillation. Dynamics of the recovery of mechanical left atrial activity, having as markers peak. A velocity and ratio A/E, allows the evaluation of left atrial contractility mechanism after cardioversion and its implications in the management of anticoagulant therapy.

***Key words**: paroxysmal atrial fibrillation, atrial function, atrial volume, echocardiography*

Evaluarea funcţiei mecanice a atriului stâng (AS) a parcurs mai multe etape în funcţie de diferitele metode de explorare paraclinice care în prezent sunt capabile să ofere date referitoare la anatomia AS şi a urechiuşii stângi, a dinamicii modificării volumelor atriale în timpul diastolei şi să evalueze funcţia sistolică atrială în afecţiunile primare şi/sau secundare ale acesteia. Modificările anatomo-hemodinamice ale AS oferă informaţii şi despre parametrii de performanţă ai ventriculului stâng (VS). Metodele iniţiale de explorare

[1]Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş, Clinica Medicală II
[2]Centrul Medical de Servicii de Sănătate şi Conducere Târgu - Mureş
[3]Direcţia Sanitară a Municipiului Târgu-Mureş
Primit la redacţie: 15.04.1997
Adresa pentru corespondenţă: Cristian Muntean, Clinica Medicală II, UMF Târgu - Mureş

neinvazivă ale AS (apexocardiograma VS) sunt înlocuite în prezent de tehnici deosebite (ecocardiografia Doppler în flux color transtoracică și transesofagiană, angiocardiografia radioizotopică și cine-computer tomografia) care actualmente oferă mai multe informații anatomice decât metoda invazivă clasică - angiocardiografia.

Scopul lucrării de față reprezintă studiul activității mecanice a atriului stâng după conversia electrică sau medicamentoasă la pacienții cu fibrilație atrială (FA) paroxistică mai mică sau egală cu 7 zile, având ca marker volumele atriale stângi și raportul velocităților undă A / undă E din fluxul doppler transmitral obținuți printr-un examen ecocardiografic.

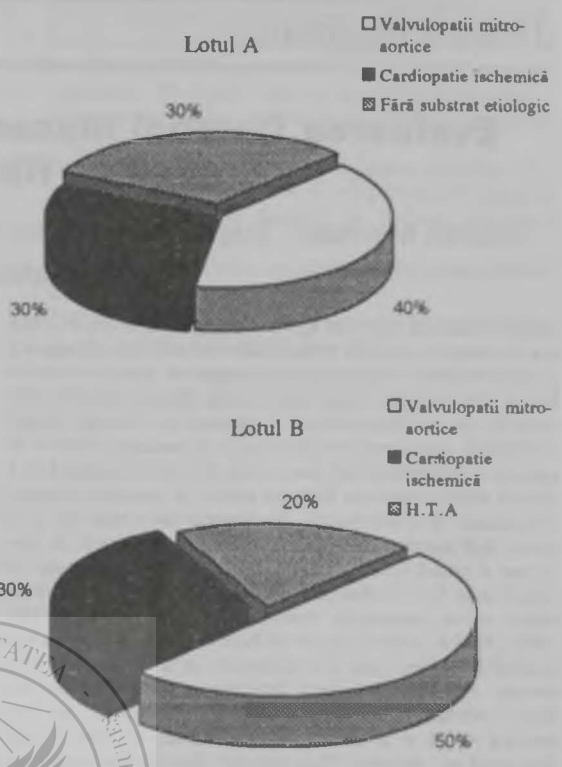
MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 1 noiembrie 1995 - 1 februarie 1997 s-au luat în studiu două loturi de bolnavi: lotul A constând din 10 pacienți (4 bărbați și 6 femei) cu o vârstă medie de 54,8 ani care au prezentat o fibrilație atrială paroxistică cu o durată mai mică sau egală cu 7 zile având ca substrat etiologic: valvulopatii mitro-aortice (4), cardiopatie ischemică (3) și 3 cazuri fără substrat etiologic. Acești pacienți au fost convertiți în ritm sinusal: 8 prin cardioversie electrică și 2 prin cardioversie medicamentoasă. Bolnavii din lotul A au fost comparați cu un lot B constând din 20 de bolnavi cardiovasculari (8 bărbați și 12 femei) în ritm sinusal cu o vârstă medie de 56,4 ani având ca substrat etiologic: valvulopatii mitro-aortice (10), cardiopatie ischemică (6), HTA (4).

Pentru determinarea volumelor atriale stângi am utilizat un aparat eco-Doppler INTERSPEC cu un transducer de 3 Mhz. S-a realizat un studiu

Tabel I. Caracteristicile bolnavilor (F A - fibrilație atrială, R S - Ritm sinusal)

Lotul A Bolnavii în FA paroxistică cu durată mai mică sau egală cu 7 zile		Lotul B Bolnavii cardiovasculari în RS	
Nr. bolnavi	10		20
Bărbați	4		8
Femei	6		12
Vârstă medie	54,8 ani		56,4 ani
Substrat etiologic:		Substrat etiologic:	
- valvulopatii mitro-aortice	4	- valvulopatii mitro-aortice	10
- cardiopatie ischemică	3	- cardiopatie ischemică	6
- fără substrat etiologic	3	- HTA	4



Grafic 1 - Substratul etiologic al FA paroxistice pentru bolnavii din lotul A, respectiv substratul etiologic pentru bolnavii cardiovasculari în RS din lotul martor.

ecocardiografic Doppler complet la toți subiecții examinați efectuându-se o examinare în mod M, bidimensional (din incidențele parasternal ax lung, apical 4 camere, apical 2 camere) în două faze ale ciclului cardiac - telesistolic (vârful undei T) și telediastolic (înaintea undei R). Imaginile au fost stocate în memoria calculatorului și s-a selectat secțiunea cu aria cea mai mare a AS, aria cea mai mică pentru VS (telesistolic), respectiv secțiunea cu aria cea mai mică a AS și cea mai mare a VS (telediastolic) (figurile 1,2). Volumele atriale au fost calculate în cele două faze ale ciclului cardiac după formula elipsoidului:

$$V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot \frac{L}{2} \cdot \frac{D_1}{2} \cdot \frac{D_2}{2}$$

unde:

L -diametrul longitudinal al AS în incidența apical 4C,

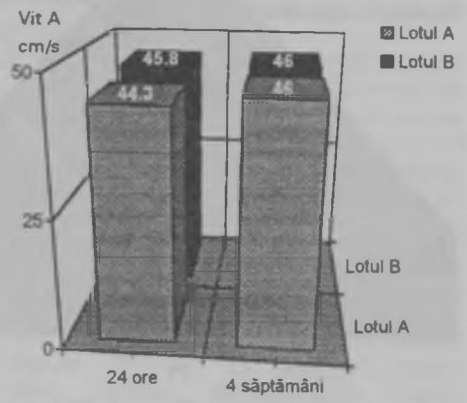
D_1 -diametrul latero-median al AS în incidența apical 4C

D_2 -diametrul antero-posterior al AS în incidența parasternal ax-lung)

În paralel am efectuat o înregistrare a fluxului transmitral din secțiunea apical 4C cu volumul de eșantionaj așezat între vârfurile valvelor mitrale. Toate înregistrările s-au efectuat la bolnavi aflați în decubit lateral stâng și în expir. S-au măsurat vitezele maxime ale undei E, undei A, respectiv raportul Vit A/Vit E (figura 3).

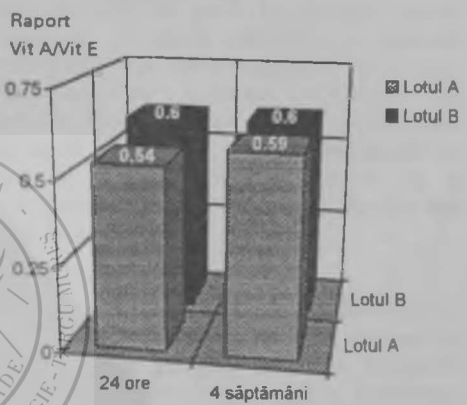
Toate valorile obținute din măsurătorile Doppler au fost calculate ca o medie a datelor obținute din 5 cicluri cardiace succesive.

Toate datele au fost exprimate ca o valoare medie±deviația standard. Pentru analiza statistică s-a utilizat testul t Student. Valori ale $p<0,01$ au fost considerate semnificative.



REZULTATE

La toți bolnavii cu fibrilație atrială paroxistică mai mică sau egală de 7 zile la care s-a efectuat conversia în ritm sinusal s-a detectat o undă A la 24 de ore după conversie. Viteza acestei unde cât și viteza undei E la 24 ore după conversie nu au fost modificate semnificativ față de valorile obținute la lotul B. Același lucru se poate spune și despre raportul Vit A/Vit E. Astfel, la 24 de ore am găsit pentru Vit A (44,3±2,21 cm/s), Vit E (77,1±4,84 cm/s) și raportul Vit A/Vit E (0,54±0,07), față de valorile obținute la lotul B: Vit A (46±4 cm/s), Vit E (72±4 cm/s) și raportul Vit A/Vit E (0,6±0,05). La măsurătorile efectuate la 4 săptămâni după cardioversie s-au obținut pentru Vit A, Vit E și raportul Vit A/Vit E valori aproximativ egale cu cele găsite la lotul B.



Grafic 2. Dinamica reluării activității mecanice a AS având ca markeri viteza undei A și raportul Vit A/Vit E

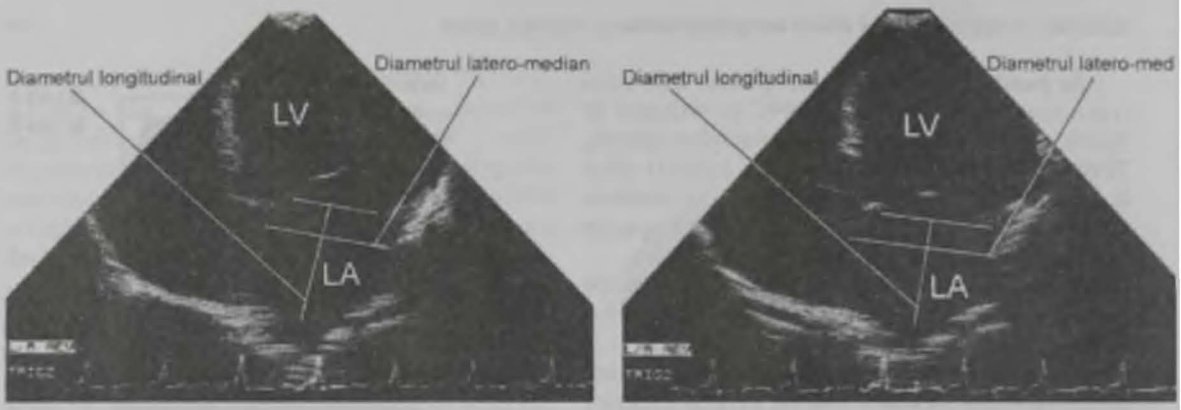
Tabelul II. Relația timp-velocități undă A, undă E, respectiv raport Vit A/Vit E la bolnavii cu fibrilație atrială paroxistică mai mică sau egală de 7 zile convertiți în RS

	24 ore	4 săptămâni
Vit A (cm/s)		
- lotul A	44,3 ± 2,21	45,8 ± 2,25
- lotul B	46,4 ± 4	46 ± 4
Vit E (cm/s)		
- lotul A	77,1 ± 4,84	73 ± 3
- lotul B	72 ± 4	72 ± 4
Raport Vit A/Vit E		
- lotul A	0,54 ± 0,07	0,59 ± 0,06
- lotul B	0,6 ± 0,05	0,6 ± 0,05

Tabelul III. Relația timp-volum AS la bolnavii cu FA paroxistică mai mică sau egală cu 7 zile convertiți în RS

	24 ore	7 zile	4 săptămâni
Volum telesistolic.(ml)			
- lotul A	93,3±4,32	93,3±4,32	89,1±4,2
- lotul B	85±5	85±5	85±5
Volum telediastolic (ml)			
- lotul A	73,5±5,46	73,5±5,46	69,2±5
- lotul B	65±4	65±4	65±4

Pentru volumele telesistolic și telediastolic ale AS determinate la pacienții din lotul A la 24 de ore și 7 zile după conversia în RS au fost găsite valori similare (93,3±4,32 ml, respectiv 73,5±5,46 ml) și care erau mărite față de cele de la bolnavii din lotul B (85±5 ml, respectiv 65±4 ml). În schimb, la 4 săptămâni de la cardioversie, pentru bolnavii din lotul A au fost găsite valori modificate semnificativ (89,1±4,2 ml, respectiv 69,2±5 ml) care se apropie de valorile găsite la lotul martor.



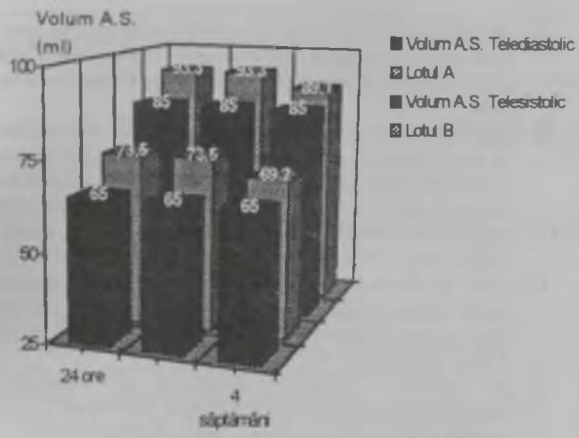
A B

Figura 1. Determinarea diametrelor AS în incidența apical 4camere
(A - telediastolic, înaintea undei R, respectiv B - telesistolic, vârful undei T)

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

Figura 2. Determinarea diametrului antero-posterior al AS în incidența parasternal ax - lung

Figura 3. Determinarea velocității undei A, respectiv undei E din fluxul mitral diastolic



Grafic 3. Scăderea graduală a volumelor AS la pacienții cu FA paroxistică mai mică sau egală cu 7 zile convertiți în RS

DISCUȚII

Cardioversia fibrilației atriale se realizează la bolnavii în fibrilație atrială în scopul ameliorării stării hemodinamice și a diminuării riscului de formare de trombi. Cardioversia care se realizează la acești bolnavi se poate însoți de complicații tromboembolice. Aceasta s-ar datora mobilizării unui trombus atrial prezent în atriu în momentul cardioversiei[1,2] dar complicații tromboembolice au fost semnalate la mai multe săptămâni după cardioversie la bolnavi la care ritmul sinusal s-a menținut.[3,4,5] Studii recente au sugerat faptul că există o perioadă de disociație electromecanică atrială este afectată în ciuda existenței unui ritm sinusal normal pe EKG[6,7,8] Timpul în care AS își reia funcția mecanică ar depinde de durata fibrilației atriale.[9,10] În cursul studiului efectuat de noi am observat că în cazul unei fibrilații atriale paroxistice cu durată mai mică sau egală cu 7 zile, unda A își face apariția încă din primele 24 de ore, rezultate ce sunt identice cu alte studii efectuate.[11,12] Viteza undei A, determinată la 24 de ore după cardioversia fibrilației atriale paroxistice, are valori semnificativ apropiate de valorile obținute la lotul B, același lucru putându-se spune și de viteza undei E și raportul Vit A/Vit E. În timp, viteza undei A și raportul Vit A/Vit E cresc gradat,[13,14] astfel încât valorile lor la 4 săptămâni după cardioversie au fost similare cu cele obținute la lotul martor. Această creștere gradată a vitezei undei A și a raportului Vit A/Vit E constituie un bun marker al reluării activității mecanice a AS.

Evaluarea reluării activității mecanice a AS are un rol important deoarece este necesar ca atâta timp cât activitatea mecanică și electrică a AS sunt deprimate să se asigure un tratament anticoagulant.[3,15]

Diminuarea volumelor AS telesistolic și telediastolic la 4 săptămâni de la conversia în RS la valori apropiate de cele obținute la lotul martor demonstrează reluarea activității mecanice a AS în primele 4 săptămâni la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică mai mică sau egală cu 7 zile, reprezentând în același timp un bun marker pentru menținerea în RS.

Pentru calcularea volumelor AS am utilizat formula elipsodului, dar prin această metodă se obțin valori care sunt subevaluate în comparație cu rezultatele obținute cu ajutorul angiocardiografiei, aceasta datorându-se imperfecțiunii metodei de calcul. Acest lucru poate fi corectat în prezent prin utilizarea formulei arie - lungime care are un grad de corelație foarte bun comparativ cu datele obținute cu ajutorul angiocardiografiei și cine-computer tomografiei.[16] În ceea ce privește definirea FA paroxistice ca fibrilația atrială cu durată mai mică sau egală cu 7 zile, aceasta comportă o modificare, în prezent considerându-se ca și fibrilație atrială paroxistică FA cu o durată mai mică de 72 de ore.

CONCLUZII

Scăderea în dinamică după cardioversie a volumelor atriale poate constitui un marker al stabilității RS și al prognosticului. Scăderea graduală a volumelor atriale ridică problema cauzalității în relația dimensiunile atriului stâng - fibrilație atrială. Dinamica reluării activității mecanice a atriului stâng având ca marker viteza undei A și raportul Vit A/Vit E permite evaluarea mecanismelor de contractilitate atrială stângă post cardioversie și implicațiile sale privind monitorizarea tratamentului anticoagulant, studiul parametrilor de performanță ai ventriculului stâng.

BIBLIOGRAFIE

1 O'Neill PG, Puelo PR, Bollo R - *Return of atrial mechanical function following electrical conversion of atrial dysrhythmias.* Am Heart J, 1990; 120:353-359

2 Ingela Schnittger - *Value of transoesophageal echocardiography before DC cardioversion in patients with atrial fibrillation: assessment of embolic risk.* Br Heart J, 1995; 73:306-309

3 Franklin D, Kuchar DL, Thorburn CW - *Transoesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for „atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications.* J Amm Coll Cardiol, 1994; 23:307-316

4 Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ - *Pulsed doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation.* J Am Coll Cardiol; 1989; 13:617-623

5 Lardoux H, Lechat Ph, Isnard R - *Reduction de la fibrillation auriculaire. Nouveaux concepts, nouvelles stratégies*, Presse Med, 1995; 24:1820-1823
6 Shapiro EP, Effron MB, Lima S, Quyang P - *Transient atrial dysfunction after conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhytm*. Am J Cardiol, 1988; 62:1202-1207
7 Xiong C, Sonnhag, Nylander E - *Atrial and ventricular function after cardioversion of atrial fibrillation*. Br Heart J, 1995; 74:254-260
8 Manning WJ, Kannam JP - *Modifications anatomiques et fonctionnnelles de l'oreillette apres régularisation d'une fibrillation auriculaire*. L'information cardiologique, 1995; 19:345-353
9 Perez Y, Cachin JC - *L'échographie cardiaque dans la fibrillation auriculaire*. La revue du cardiologue practicien, 1995; 7:237-244
10 Mannring WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF - *Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 1994; 23:1535-1540
11 Mattioli AV, Tarabini Castellani E, Vivoli D - *Restoration of atrial function after atrial fibrillation of different etiological origins*. Cardiology, 1996; 87:205-211
12 Manning WJ, Silverman DI - *Atrial anatomy and function postcardioversion: onsights from transthoracic and transoesophageal echocardiography*. Prog Cardiovasc Dis, 1996; 39:33-46
13 *Szyszka A, Trojnarska O, Paluszkiewicz L - Restoration of mechanical atrial function after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation in patients after surgical treatment of mitral valve disease - Hemodynamic effects and prognostic value of maintenance of sinus rhythm*. Cardiology, 1996; 87:98-103
14 Jović A, Troskot R - *Recovery of atrial systolic function after pharmacological conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm: a doppler echocardiographic study*. Heart, 1997; 77:46-49
15 JC Cachin, Y Perez - *Indication des traitements antithrombotiques dans la fibrillation auriculaire*. La revue du cardiologue practicien, 1995; 7:245-249
16 Vandenberg BF, Weiss RM, Kinzey J - *Comparison of left atrial volume by two - dimensional echocardiography and cone-computed tomography*. Am J Cardiol, 1995; 75:754-757

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Insuficiența cronică a trompei lui Eustachio

Bianca Oltean, Constantin Drașoveanu

Acest studiu se referă la un lot de 78 de copii cu vârste între 3 și 14 ani, cu insuficiență cronică tubară, otită medie recurentă și hipoacuzie de transmisie, la care postadenoidectomie se restabilește respirația nazală fiziologică, iar la 90 % dintre aceștia se obține auz normal la un interval de maxim 90 de zile postoperator. Având în vedere faptul că postoperator episoadele de otită medie recurentă nu au recidivat, este demn de menționat rolul profilactic în paralel cu cel terapeutic al adenoidectomiei în otita medie recurentă și insuficiența cronică tubară. În paralel, autorii iau în discuție posibilitatea efectuării unui șunt timpanofrontal sau timpanonazofaringian la unele cazuri de adulți cu insuficiență cronică tubară.

Cuvinte cheie: insuficiența cronică tubară, otita medie recurentă, adenoidectomie, șunt timpano-frontal și timpanonazofaringian.

This study is about 78 children between 3 and 14 years old, with chronic Eustachian tube insufficiency, recurrent otitis media, conductive hearing loss. After adenoidectomy, the physiological nasal air way is completely recovered and in 90 % we obtained a normal audiogram in not more than 90 days after adenoidectomy. Knowing that after adenoidectomy the recurrent otitis media did not appear again, it is important to observe both the prophylactic and therapeutical role of the adenoidectomy in recurrent otitis media and chronic Eustachian insufficiency. The authors also discuss about the opportunity of the tympano-frontal and tympano-nasopharyngeal shunt in some cases of chronic Eustachian tube insufficiency in adults.

Key words: chronic Eustachian insufficiency, recurrent otitis media, adenoidectomy tympano- frontal and tympano-nasopharyngeal shunt.

Legătura anatomică între nazofaringe și urechea medie prin tuba auditivă este cunoscută de mai bine de 400 de ani, iar funcția de aerisire a urechii medii a fost descoperită de mai bine de 100 de ani. Totuși, rolul extrem de important pe care îl joacă tuba auditivă în menținerea unei funcții normale la nivelul urechii medii a fost subliniat doar în ultimele decenii.

O serie de factori sunt incriminați în producerea de otită medie acută și cronică, disfuncția tubară fiind implicată în ambele. Perturbarea sau abolirea uneia dintre cele două funcții principale ale trompei lui Eustachio (cea echipresivă și cea de drenaj) este disfuncția tubară. A fost demonstrat că în otita medie cronică funcția tubară este adesea afectată.[2,4] Disfuncția tubară deține rolul cheie al întregii patologii inflamatorii acute și supurative ale urechii medii. [7]

Vegetația adenoidă sau amigdala faringiană, porțiunea centrală a inelului limfatic Waldeyer, se formează deja în luna a V-a a vieții intrauterine, ea crescând după naștere, ajungând la dimensiunile sale maxime în jurul vârstei de 5-6 ani, după care în mod normal regresează. Creșterea în volum a vegetației adenoide se datorează în special creșterii expansive a numărului de celule imunocompetente, fiind mai adecvat așadar termenul de hiperplazie. Ea este o cauză comună de obstrucție nazală dar și tubară, în special la copii. Disfuncția tubară la copii se manifestă de obicei prin incompetența funcției sale de protecție, eșuând așadar în apărarea urechii medii de către microorganismele nazofaringiene. Se știe că la copii caracteristicile anatomice ale trompei auditive, respectiv orizontală și mai scurtă, precum și natura sa cartilaginoasă până la vârsta de 6 ani sunt factori favorizanți ai obstrucției de torus tubarus nasofaringian.[1,3] Efectul adenoidectomiei în prevenirea recurențelor de otită medie acută a fost examinat de o serie de autori.[3]

Alimentația artificială exclusivă a sugarului în primul an de viață, excesul de fum de țigară din mediul său de creștere și copiii îngrijiți de un număr mare de persoane sunt asociați cu un risc crescut de otită medie acută recurentă și otită medie cronică seroasă.[3] Frecvența mare a insuficienței tubare cronice la copiii ce s-au prezentat în serviciul nostru cu otită medie acută recurentă sau cu otită medie cronică seroasă, cu o obstrucție nazală mai mult sau mai puțin evidentă, dar prezentând toți o hipoacuzie de transmisie, ne-a condus la realizarea acestui studiu.

Clinica ORL, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 12.06. 1997
Adresa pentru corespondență: Bianca Oltean, Clinica ORL, UMF Târgu - Mureș, str. Gh Marinescu nr 38

În paralel, la adulți și la copiii mari, insuficiența cronică tubară îmbracă o etiologie diferită și cu alte implicații patologice, dintre care otoreea cronică, leziunile adezive și timpanosclerotice prezintă o deosebită importanță și frecvență. În încercările autorilor de a restabili funcția tubară normală la adulți, pe lângă înlăturarea factorilor cauzali de vecinătate cum ar fi deviația de sept nazal, hipertrofia cozilor de cornete, polipoza nazală, autorii au în vedere chiar efectuarea unui șunt timpanofrontal sau timpanonazofaringian.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am studiat un grup de 78 de copii cu vârste între 3 și 14 ani, pe o perioadă de 3 ani, respectiv între 1994-1996. Am inclus în acest studiu acei copii care prezentau:

-cel puțin 3 episoade de otită în ultimele 6 luni, sau 4 episoade în ultimele 12 luni cu cel puțin un episod de otită în ultimele 6 luni,

-sindrom de obstrucție nazală și respirație bucală,

-timpan imobil la manevrele Valsalva sau Toynbee,

-prezența de exudat seros în casa medie,

-hipoacuzie de transmisie unilaterală și/sau bilaterală de diferite grade. La toți acești copii, inițial a fost administrat tratament medicamentos asociat cu manevrele de repermeabilizare tubară. Simptomatologia a persistat sau a recidivat.

S-au efectuat :

-examenul clinic complet ORL,

-însămânțare bacteriologică din exudatul faringian și secreția nazală pre- și post-adenoidectomie,

-examenul funcției auditive: voce șoptită, timpanometrie, audiometrie tonală liminală, atât pre- cât și postadenoidectomie, la intervale de 2, 3, 4, 8 și 10 săptămâni,

-examinări de laborator uzuale, inclusiv formula leucocitară,

-teste alergologice la copiii cu antecedente personale sau eredocolaterale de alergie, respectiv la cei la care numărul de eozinofile din formula leucocitară a fost crescut.

La toți acești copii a fost efectuată adenoidectomie folosind o premedicație sedativă cu fenobarbital în doză de 4 mg/kg corp și în anestezie locală cu xilocaină spray 10%. Postoperator s-au administrat antialgice și antitermice.

Terapia chirurgicală a fost luată în considerare doar la acei copii la care transudatul seros din casa medie nu s-a resorbit deși s-a efectuat tratament medicamentos iar pierderea de auz a persistat, fiind peste 20 decibeli.

Am măsurat toate vegetațiile extirpate și au fost urmăriți bolnavii lunar maxim 3 luni postoperator.

REZULTATE

Repartiția pe sexe: 35 de cazuri au fost de sex feminin, respectiv 45% și 43 de cazuri au fost de sex masculin, respectiv 55%.

Repartiția pe medii de proveniență: 45 de copii au provenit din mediul rural, respectiv 57% și 33 de copii din mediul urban, respectiv 43%.

Repartiția pe grupe de vârstă: s-a constatat un vârf de frecvență între 5 și 7 ani.

Mărimea vegetațiilor adenoide a variat între 1/0,5/1cm până la 3/2,5/2 cm. 52 de copii au avut vegetații adenoide de dimensiuni mici și medii, respectiv 66% și doar 26 de copii au avut vegetații adenoide hiperplazice, mărite în volum, toți fiind copii cuprinși în grupa de vârstă 4-6 ani.

Postoperator, examinările audiologice repetate la 2, 3, 4, 8 și 10 săptămâni au evidențiat că restabilirea auzului normal a apărut postadenoidectomie la 70 de copii, adică la 90% dintre cazuri, în maxim 30 de zile postoperator. Cele 8 cazuri la care nu s-a obținut restabilirea auzului normal au necesitat miringotomie și plasare de aerator transtimpanic.

Examinările bacteriologice efectuate preoperator au condus la următoarele rezultatele:

Germenul cel mai frecvent întâlnit este Staphylococus aureus, în proporție de 61 %, fiind urmat de Streptococcus pneumoniae 19%, Haemophilus influenzae 15% (cu frecvența maximă la grupa de vârstă 3-5 ani) și Escherichia coli în 5% din cazuri. Postoperator, testele s-au negativat la 95% dintre copii, la 5% persistând infecția stafilococică, fiind nevoiți să continuăm terapia antibiotică țintită.

La un număr mic de copii, respectiv la 9 copii (11,5% dintre pacienți), testele alergologice au fost pozitive confirmând faptul că frecvența alergiilor la copiii cu otită medie cronică seroasă este semnificativ mai mare față de cei fără otită medie cronică seroasă.[3]

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Metoda ideală de ventilare a casei urechii medii nu este încă pe deplin cunoscută. Ea ar necesita o permanentă ventilare a urechii medii, funcție de drenaj, o membrană timpanică intactă, fără discomfort permanent, fără risc crescut de infecție, risc neglijabil de complicație chirurgicală, aplicabilitate și la copii, cu posibilitate de supraventilare prin manevre Valsalva, Politzer. În afara metodelor clasice de înlăturare a factorilor cauzali de vecinătate, respectiv la copii adenoidectomia și la adulți rezecțiile de sept și de cornete hipertrofice, polipectomie, literatura de

specialitate descrie o serie de metode de aerare a casei medii cum ar fi șuntul timpanofrontal sau timpanonazofaringian.[4] În această idee, colectivul nostru are în studiu câțiva bolnavi adulți la care :

-simptomatologia este mai lungă de 4 ani,

-terapia convențională a eșuat,

-funcția tubară este absentă,

-sunt prezente complicații secundare disfuncției tubare cronice: perforație recurentă și retracție timpanică,

-absența simptomelor alergice,

-absența infecției auriculare,

-îndepărtarea factorilor de vecinătate (deviație de sept, hipertrofie de cornete). Toate aceste cazuri ar necesita aerarea casei medii prin efectuarea unui șunt timpanonazofaringian sau timpanofrontal.

Șuntul nazofaringian

-aticoantrotomie extinsă anterior până la vizualizarea mușchiului tensor timpani,

-detașarea tendonului de gâtul ciocanului, îndepărtarea cu freza a jumătății anterioare a canalului osos al tensorului timpanal, îndepărtarea și chiuretarea fibrelor musculare cu jumătatea posterioară rămasă intactă,

-tubul de silicon se introduce în canalul tensorului timpanal până în nazofaringe,

-capătul timpanic al tubului de silicon este ancorat de jumătatea posterioară intactă a canalului tensorului timpanal,

-funcționalitatea se verifică cu soluție Ringer-va ieși în nazofaringe.

Această metodă încearcă să substituie trompa având avantajul realizării unei ventilații auriculare permanente cu păstrarea integrității membranei timpanice. Metoda poate fi aplicată atât la adulți cât și la copii.

Dezavantaje: nu permite efectuarea manevrelor Valsalva și Politzer, iar riscul infecției ascendente, deși mic, nu este de neglijat.

Șuntul timpanofrontal

Metoda necesită un tub de silicon cauciucat, de 12 cm lungime și diametru de 3 până la 5 mm pe o porțiune de 1,5 cm, permițând adaptarea unei siringi de curățire, un conector în unghi drept cu o valvă de silicon cauciucat și un rezervor Rickham -Salmon de 7,5 /2mm.

Metoda inserției:

-radiografie de sinus frontal și de mastoidă, efectuate preoperator,

-mastoidectomie postauriculară urmată de incizie în sprânceana ipsilaterală la nivelul porțiunii laterale a sinusului frontal,

-sinusotomia și introducerea rezervorului Rickham în sinus,

-cu un trocar subțire se face legătura între sinus și incizia mastoidiană, pe sub piele,

-introducerea tubului de silicon în canalul astfel creat și plasarea conectorului în unghi drept cu valva în cavitatea mastoidiană,

-fixarea conectorului și a rezervorului cu sutură,

-drenarea inciziei sinusale și mastoidiene,

-antibioterapie profilactică,

-control radiologic la 4 săptămâni și testarea șuntului,

-curățarea șuntului cu presiune de aer.

Avantajele metodei: permite păstrarea unei membrane timpanice intacte și se poate efectua împreună cu alte intervenții chirurgicale otologice reconstructive.

Dezavantajele metodei: recurență, obstrucție, infecție, evitarea pătrunderii apei în ureche.

Nici una dintre aceste metode nefiind perfectă, ele rămân un subiect de cercetare și de discuții.

Deoarece considerăm că otitele seroase cronice și chiar supurațiile auriculare cronice sunt urmările unor disfuncții tubare, unele dintre acestea având debutul chiar în copilărie, se impune acordarea unei mai mari atenții metodelor de profilaxie a insuficienței tubare și implicit asupra recurențelor de otită. Se știe că profilaxia medicamentoasă, respectiv antibioterapia, vaccinările polivalente pneumococice, miringotomia cu sau fără aerator timpanic, toate acestea au un rol important în reducerea frecvenței și severității otitei medii.[3] Lor li se alătură în mod cert și adenoidectomia.

Studiul nostru confirmă caracterul terapeutic al adenoidectomiei în insuficiența tubară la copil, contribuind la o reaerare a casei medii. Considerând această manevră chirurgicală un pas important al profilaxiei otitelor medii supurate cronice ale adultului, noi dorim prin aceasta să reamintim eficacitatea adenoidectomiei, fără însă a se abuza de această metodă profilo-terapeutică.

In decizia de adenoidectomie au fost luați în considerare mai mulți factori. Așa cum au arătat și rezultatele noastre, mărimea adenoizilor nu a fost un criteriu, majoritatea copiilor operați având vegetațiile adenoide de dimensiuni mici sau medii. Factorul cheie al deciziei de adenoidectomie a fost durata otitei medii seroase și gradul hipoacuziei. Concepția general acceptată este că adenoidectomia se ia în considerare atunci când otita medie seroasă persistă mai mult de 90 de zile după o terapie medicală adecvată și când pierderea de auz este mai mare de 20 db.[2] Așadar, îndepărtarea vegetațiilor adenoide contribuie la reaerarea casei medii mai degrabă prin îndepărtarea sursei de infecție din nazofaringe decât printr-un efect direct sau indirect asupra tubei auditive. De asemenea, se știe că disfuncția tubară a pacienților cu otită medie seroasă este

localizată în special în porțiunea distală a tubei, lângă orificiul tubar nazofaringian.[8,9]

Se pune întrebarea dacă și când se folosește aerator, adenoidectomie, miringotomie, sunt nazofaringian sau timpanofrontal. Autorii consideră benefică adenoidectomia la copiii cu forme recurente, iar la unele cazuri de adulți sau copii mari trebuie luate în considerare și celelalte metode de aerare amintite. Insuficiența cronică tubară atât la copii cât și la adulți, prin frecvența și răsunetul său asupra funcționalității urechii medii, este în continuare un subiect de studiu care rămâne în actualitate.

BIBLIOGRAFIE

1 Bluestone CD, Paradise JL, Rogers KD et al - *Efficacy of adenoidectomy for recurrent otitis media, results pararel random and non random trials*, JAMA 1990; 263:2066-2073

2 Drasoveanu C - *Oto-rino-laringologie*, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 1993; 34-36

3 Giebink GS - *Recent advances in otitis media treatment*, Ann Otolaryngal, 1994; 103:54-59

4 Goode RL, Glassock M - *The tympanofrontal shunt: aprocedure for treatment of chronic Eustachian tube insuffiency*, The laryngoscope, 1975; 85:100-112

5 Helms I - *Modern Aspekte der Tympanoplastik*, Laryngo-Rhino-Otol, 1995; 74:465-467

6 Miller G - *Eustachian tubal function in normal and diseased ears*, Arch Otolaryngol, 1965; 81:41-48

7 Sarafoleanu D, Sarafoleanu C - *Compendiu ORL*, 1997; 50-55

8 Siedentrop K, Tardy E, Hamilton S - *Eustachian tube function*, Arch Otolaryngol, 1968; 88:386-395

9 Takahashi H, Fujita A, Honlo I - *Site of Eustachian tube disfunction pacients with otitis media with effusion*, Am J Otolaryngol, 1987; 8:363-365

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Particularităţi clinico-evolutive ale mielomului multiplu

Galafteon Oltean, Smaranda Demian

La 46 bolnavi cu mielom multiplu au fost analizate unele particularităţi clinico-evolutive. 78,26% dintre pacienţi se prezintă cu acuze de debut (dureri osoase, fracturi, compresii nervoase, tulburări de circulaţie cerebrală) în alte servicii (fizioterapie, neurologie, ortopedie) decât cel de hematologie. În 41,30 % din cazuri debutul bolii este reprezentat de un accident vascular, insuficienţă renală sau este o descoperire întâmplătoare (laborator, radiologic). Hiperproteinemia peste 10 g/dl este constatată în 71,73% din cazuri; tipul cu IgG este cel mai frecvent (73,91%) evoluând adesea cu sindrom hemoragipar şi prăbuşiri vertebrale; proteinuria Bence-Jones însoţeşte evoluţia a 41,30% dintre bolnavi (îndeosebi tipul IgA). Remisiunile complete post-terapeutice sunt obţinute într-un timp mai scurt în mieloamele IgG decât în cele IgA sau în cele cu prezenţa proteinuriei Bence-Jones sau a insuficienţei renale. Se concluzionează asupra heterogenităţii manifestărilor clinice de debut, care fac ca bolnavul să apeleze la alte servicii decât cel de hematologie, a faptului că unele complicaţii (fracturi, accidente cardiovasculare sau neurologice) pot reprezenta prima manifestare a bolii, şi asupra unor caracteristici clinico-biologice (tipul cu IgA, cu proteinurile Bence-Jones) care influenţează negativ răspunsul terapeutic şi supravieţuirea.

Cuvinte cheie: mielom multiplu, imunoglobuline, dureri osoase, supravieţuirea

In 46 patients with multiple myeloma some clinical and evolutive particularities were studied. Most of patients (78,26%) appealed first to other medical services (rheumatology, neurology, orthopedy) instead of hematology. The main symptoms were bone aches, pathological fractures, nerve compressions and cerebral circulation disorders. In 41,30% of cases these manifestations represent the onset of myeloma. Hyperproteinemia (<10 g/dl) was found in 71,73% of cases. IgG myeloma (73,91% of patients) is often characterized by hemmorhagic syndrome and vertebral collapse; Bence-Jones proteinuria was found in 41,30% of the cases (especially in IgA type). Complete posttherapeutic remissions were obtained in a shorter period in IgG type than in IgA myeloma or than in types with Bence-Jones proteinuria and renal failure; in the last forms, the 5 years' survival was significantly lower. Conclusions: The symptoms of multiple myeloma are heterogeneous, the diagnosis was often established after the patients appealed to other medical services than hematology. The first signs of MM may be a pathological fracture, neurological manifestations or cardio-vascular accidents. The IgA forms, those with the presence of Bence-Jones proteinuria or with renal failure have a bad impact on the therapeutical response and survival rate.

Key words: multiple myeloma, immunoglobulin, bone aches, survival

Dintre hemopatiile maligne, mielomul multiplu (MM) este afecţiunea care prezintă manifestări clinice dintre cele mai heterogene.[1,2,3,4] Acuzele de debut pot fi reprezentate de durerile osoase, dar frecvent pe prim plan, încă din momentul diagnosticului se află unele complicaţii ce pot pune în pericol viaţa acestor bolnavi (o insuficienţă renală acută sau manifestări neurologice în contextul unui sindrom de hipervâscozitate).[5,6] Pe de altă parte, comportamentul proteinelor serice şi cel al altor parametri caracteristici MM este diferit de la caz la caz, nu rareori creind dificultăţi de diagnostic şi de monitorizare a tratamentului.[7,8,9]

Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 16.06.1997
Adresa pentru corespondenţă: Oltean Galafteon Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie, Spitalul Clinic Judeţean, Târgu-Mureş

Prezenta lucrare îşi propune studiul unor particularităţi clinico-evolutive ale bolnavilor cu MM.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat prospectiv şi retrospectiv pe un număr de 46 de bolnavi internaţi, diagnosticaţi şi trataţi în Compartimentul de Hematologie al Clinicii Medicale I cu MM. Datele clinice şi paraclinice au fost culese din documentele existente în foile de observaţie sau de la pacienţi, precum şi din examinările periodice ambulatorii. Au fost studiaţi următorii parametri:

-manifestările clinice de debut şi serviciul medical la care au apelat iniţial bolnavii,

-comportamentul proteinelor serice în funcţie de anumite particularităţi clinice,

- răspunsul terapeutic al diverselor subtipuri de MM și supraviețuirea bolnavilor în corelație cu acesta.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Tabelul I prezintă *manifestările clinice de debut* la lotul de bolnavi cu MM.

Tabelul I . Manifestări clinice de debut în MM

Manifestarea	Nr. cazuri	
Dureri osoase	39	
Compresii nervoase	8	
Fracturi patologice	5	
Tulburări ale circulației cerebrale	9	
Accidente cardiovasculare	7	———
Insuficiență renală (acută, cronică)	4	} 41,30%
Descoperire întâmplătoare (laborator, leziuni osoase)	8	———

Se observă că pe prim plan se află durerile osoase cu diferite localizări, cel mai frecvent la nivelul coloanei vertebrale. În afara acestor dureri (care nu prezintă nici o specificitate clinică pentru MM), frecvent la debut sunt prezente fracturi patologice (sugestive pentru MM), compresii nervoase sau tulburări de circulație cerebrală (sindrom de hipervâscozitate). În 41,30% din cazuri MM debutează printr-un accident cardiovascular (infarct miocardic acut, embolii, tromboze), prin instalarea unei insuficiențe renale sau este o descoperire întâmplătoare de laborator (VSH crescut, prezența unui gradient M) sau radiologică (focare de osteoliză).

Dat fiind acest polimorfism simptomatic, bolnavii *apelează inițial la diverse servicii medicale.* Așa după cum este prezentat în tabelul II și bolnavii din lotul studiat de noi au urmat trasee diferite până la confirmarea diagnosticului.

Tabelul II . Proveniența cazurilor de MM

Serviciul de primă solicitare	Nr. cazuri		%
Boli interne	10		21,73
Fizioterapie	24	}	78,26
Neurologie	7		
Ortopedie	5		
TOTAL	46		100,00

Se observă că 78,26% dintre acești pacienți apelează la servicii de fizioterapie (pentru "spondiloză"), neurologie (pentru compresii ale unor formațiuni nervoase, "discopatie" sau manifestarea unui sindrom de hipervâscozitate) sau ortopedie (pentru fracturi patologice). Solicitarea inițială a serviciului de hematologie sau boli interne este constatată doar în 21,73% din cazuri; de regulă, bolnavii sunt îndreptați înspre compartimentul de hematologie de la celelalte servicii mai-sus amintite.

Comportamentul proteinelor serice în principalele tipuri de MM este prezentat în tabelul III. Tipul de MM cu imunoglobulină (Ig) G este întâlnit în 73,91% din cazuri, iar cel cu IgA la 26,08% dintre bolnavi. În 71,73% din cazuri MM evoluează cu valori ale proteinelor serice de peste 10 g/dl. La 41,30% dintre MM poate fi evidențiată prezența proteinei Bence-Jones (PBJ) în urină. De remarcat absența acestei proteine la cazurile care se prezintă cu fracturi patologice și incidența sa deosebit de scăzută în cele care evoluează pe prim plan cu manifestări neurologice (25%; 6 din cele 24 de cazuri). PBJ este prezentă însă în toate cazurile în care evoluează cu insuficiență renală (având un important rol patogenetic).

Tabelul III . Comportamentul proteinelor serice în MM

Manifestări clinice de debut (Nr.)	Mielom multiplu IgG (Nr.)	IgA (Nr.)	PT> 10 g/dl (Nr.)	PBJ + (Nr.)
Dureri osoase (39)	29	10	32	17
Fracturi patologice (5)	3	2	4	-
Compresii nervoase (8)	7	1	4	2
Tulburări circulație cerebrală (9)	8	1	8	3
Accidente cardio-vasculare (7)	5	2	7	1
Insuficiență renală (4)	3	1	3	4
Descoperire de laborator sau RTG	7	1	4	1
TOTAL	34	12	33	19
Nr. (%)	(73,91)	(26,08)	(71,73)	(41,30)

Complicațiile apărute în evoluția MM sunt de regulă severe (Tabelul IV). Insuficiența renală și infecțiile severe sunt întâlnite mai frecvent în evoluția MM de tip IgA, sindromul hemoragipar și prăbușirile vertebrale în tipul IgG, celelalte complicații (insuficiența medulară) având o incidență similară în ambele tipuri imunologice.

Tabelul IV . Complicații apărute în evoluția MM

Complicația	Nr.	MM- IgG	MM-IgA
Fracturi osoase multiple	8	5	3
Insuficiență medulară	21	13	8
Sindrom hemoragipar	9	8	1
Insuficiență renală	7	3	4
Prăbușiri vertebrale	3	3	-
Infecții severe	5	2	3

Studiind *răspunsul terapeutic* după 6 cure de polichimioterapie aplicate bolnavilor cu MM, se

constată (Tabelul V) că remisiunile complete postterapeutice sunt obținute într-un interval de timp mai scurt în MM tip IgG, formele cu remisiune parțială sau neresponsive fiind mai frecvente în tipul IgA, în cele cu prezența PBJ sau în cele cu insuficiență renală.

Tabelul V. Răspunsul terapeutic al MM (după 6 cure PCH)

	MM-IgG (N=34)	MM-IgA (N=12)	PBJ + (N=19)	Accid. CV (N=7)	IRn (N=7)
RC	24	7	11	6	2
RP	9	2	6	1	3
NR	1	3	2	-	2

(RC= remisiune completă; RP= remisiune parțială; NR=neresponsivi; PCH= polichimioterapie, CV= cardiac-vasculare, IRn= insuficiență renală).

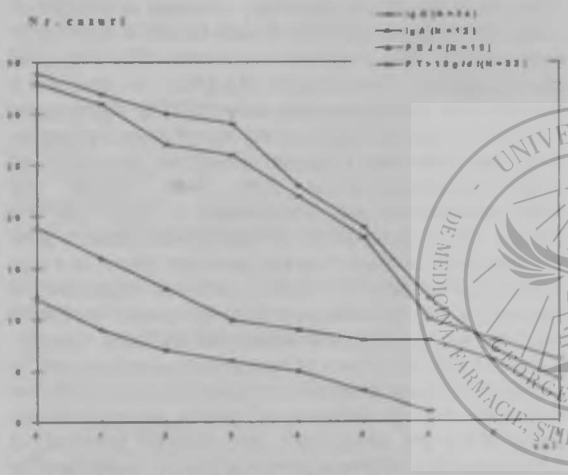


Figura 1. Supraviețuirea bolnavilor cu MM

În figura 1 este prezentată *supraviețuirea bolnavilor cu MM.* În strânsă legătură cu răspunsul terapeutic, se constată că în formele cu remisiune parțială sau neresponsive (îndeosebi în cele cu IgA, cu prezența PBJ sau în cele cu insuficiență renală) și supraviețuirea la 5 ani este semnificativ mai redusă.

CONCLUZII

Manifestările clinice ale MM sunt heterogene, frecvent precizarea diagnosticului făcându-se după ce bolnavul apelează la alte servicii medicale decât cel de hematologie.

Fracturile patologice, acuzele neurologice sau accidentele cardiovasculare pot reprezenta prima manifestare cu care se prezintă la medic bolnavii cu MM.

Formele de MM de tip IgA, cele evoluând cu PBJ sau cu insuficiență renală au un prognostic mai nefavorabil, răspunsul terapeutic și supraviețuirea la 5 ani fiind mai reduse.

BIBLIOGRAFIE

1. Brinch L, Hannisdal E, Abrahamsen F et al - *Extramedullary plasmacytomas and solitary plasma cell tumours of bone,* Eur J Haematol, 1990; 44:131-134
2. Doster RD, Folds J, Gabriel DA - *Nonsecretory multiple myeloma,* Arch Pathol Lab Med, 1988; 112:147-150
3. Napoleon B, Berger F, Espinouse D et al - *Plasmocytome gastrique a IgM kappa,* Gastroenterol Clin Biol, 1989; 13:938-941
4. Oltean G - *Aspecte diagnostice și terapeutice în bolile hematologice,* Ed Tipomur, Târgu-Mureș, 1996; 167-182
5. Alexanian R, Dimopoulos MA - *Management of multiple myeloma,* Semin Hematol, 1995; 32:20-30
6. Barlogie B, Alexanian R - *Prognostic factors in multiple myeloma: The M.D. Anderson experience,* Eur J Haematol,1989; 43:suppl 51:84-87
7. Alexanian R, Dimopoulos Ma - *The treatment of multiple myeloma,* Engl J Med, 1994; 330:484-489
8. Samson D - *Multiple myeloma: current treatment,* Postgrad Med J, 1994; 70:404-410
9. Tsuchiya J - *Some problems in the laboratory findings in multiple myeloma,* Acta Haematol Jpn, 1989; 52:1273-1278

Valoarea predictivă a unor modificări ale hemostazei în hemopatii maligne

Galafteon Oltean[1], Smaranda Demian[1], Zsigmond Éva[2], Corneliu Dudea[1]

La 175 bolnavi cu hemopatii maligne (21 leucemii acute, 55 leucemii cronice, 81 limfoame maligne și 18 mieloame multiple) au fost investigate modificările principalelor teste de hemostază și corelația acestora cu evoluția și supraviețuirea bolnavilor. În 54,85% din cazuri au fost constatate variate perturbări ale hemostazei; incidența cea mai crescută a acestora este întâlnită în leucemiile acute (85,71%), mielomul multiplu (77,77%) și limfoamele nehodgkiniene (61,40%), în boala Hodgkin constatându-se cea mai redusă incidență (20,83%). Modificările fibrinogenului și afectarea hemostazei primare reprezintă cele mai frecvente perturbări. În 84,58% din cazuri este depistată o stare de hipocoagulabilitate, hipercoagularea fiind constantă la 15,24% dintre bolnavi. Modificările hemostazei influențează supraviețuirea; diferențele față de pacienții fără astfel de perturbări sunt semnificative în cazul limfoamelor nehodgkiniene ($p<0,001$) și al leucemiilor limfatice cronice ($p<0,05$). Concluzii: a) Modificările hemostazei sunt frecvente în evoluția hemopatiilor maligne; b) Ele au o valoare predictivă pentru apariția unor complicații grave, influențând prognosticul și durata de supraviețuire; c) Studiul perturbărilor hemostazei permite o mai bună monitorizare a hemopatiilor maligne.

Cuvinte cheie: hemostază, hemopatii maligne, supraviețuire

In 175 patients with hematological malignancies (21 acute leukemias, 55 chronic leukemias, 81 malignant lymphomas and 18 multiple myeloma) have been done laboratory tests of hemostasis (bleeding time, platelet count, prothrombin time, Howell clotting time, thrombin time, fibrinogenemia, fibrin menomers); the disorders of hemostasis were correlated with the evolution of the diseases and patients' survival. Hemostasis disorders occured in 54,85% of cases; the highest incidence was found in acute leukemias (85,71%), multiple myeloma (77,77%) and non-Hodgkin's lymphomas (61,40%); in Hodgkin's disease the incidence was only 20,83%. Fibrinogen anomalies and the perturbations of primary hemostasis are the most frequent disorders. In 84,58% of cases hipocoagulation state was found; the hypercoagulation was unchanged in (15,42%of the cases). These disorderds of hemostasis have a predictive value, influencing the survival; there is a significant difference for overall survival, especially in patients with non-Hodgkin's lymphomas ($p<0,001$) and chronic lymphocytic leukemias ($p<0,05$). Conclusions: a) The disorders of hemostasis are frequent in neoplastic blood diseases; b) They have a predictive value for the appearance of severe complications, influencing the prognostic and overall survival; c) The knowledge of these perturbations is important for a better management of hematologic malignancies.

***Key words**: hemostasis, hematologic malignancies, survival*

Modificările hemostazei reprezintă o complicație frecventă a hemopatiilor maligne.[1,2,3] Apariția unui sindrom hemoragipar întunecă evoluția și prognosticul acestor boli și se constituie adesea într-o importantă cauză de deces.[4,5,6] De multe ori, chiar în lipsa manifestărilor clinice, poate fi depistată, prin investigații de laborator, existența unor perturbări ale hemostazei și fibrinolizei.[7,8] În cele mai multe situații este vorba despre stări de hipocoagulare[9,10] (traduse clinic frecvent printr-un sindrom hemoragipar, prezent de la început sau pe parcursul evoluției hemopatiilor maligne); nu sunt însă prea rare situațiile în care, cel puțin la un moment dat, modificarea crazei sanguine se face în sensul unei hipercoagulabilități, putându-se ajunge la un sindrom de coagulare intravasculară diseminată (CID).[11,12,13,14,15]

La apariția acestor modificări ale hemostazei contribuie mecanisme complexe ținând de afectarea tuturor etapelor acesteia.[16] Distrugerea de elemente celulare cu elaborarea de tromboplastină,[17] afectarea numărului și funcțiilor plachetare[2,10], tulburarea sintezei și/sau degradării factorilor activatori sau inhibitori ai coagulării și/sau fibrinolizei, creșterea vâscozității sanguine alături de alte perturbări reologice,[5] alterarea

[1]Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
[2]Spitalul Clinic Județean, Laboratorul Central, Compartimentul Hemostază
Primit la redacție: 16. 06. 1997
Adresa pentru corespondență: Galafteon Oltean, Clinica Medicală I, UMF Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

troficității sau chiar a integrității peretelui capilar printr-o evoluție agresivă neoplazică sunt cei mai importanți factori implicați în complexele modificări ale hemostazei în hemopatiile maligne.[2]

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe 175 de bolnavi cu hemopatii maligne, internați și tratați în Compartimentul de hematologie (Clinica Medicală I). Lotul de bolnavi a fost format din 21 de cazuri de leucemii acute (LA), 55 cazuri de leucemii cronice, 81 cazuri cu limfoame maligne și 18 cazuri cu mielom multiplu (Tabelul I).

Testele investigatorii au fost împărțite în:

a)teste pentru aprecierea hemostazei primare: timpul de sângerare (TS) și numărul plăcuțelor sanguine;

b)teste pentru investigarea globală a coagulării: timpul Howell (TH), timpul de tromboplastină parțială (PTT), timpul Quick (TQ) și timpul de trombină (TT);

c)teste pentru depistarea stărilor de hipercoagulabilitate: fibrinogenemia, timpul activării reziduale a serului (TARS), testul monomerilor de fibrină (TMF) pentru diagnosticarea sindromului de coagulare intravasculară diseminată (CID).

Tabelul I. Lotul de bolnavi cu hemopatii maligne

Nr. crt.	Hemopatia malignă	Nr. cazuri	%
1	Leucemii acute (LA)	21	12,00
2	Leucemii granulocitare cr. (LGC)	25	14,28
3	Leucemii limfocitare cr. (LLC)	30	17,14
4	Boală Hodgkin (BH)	24	13,71
5	Limfoame nehodgkiniene (LMNH)	57	32,57
6	Mielom multiplu (MM)	18	10,28
	Total	175	100,00

În cursul investigațiilor au fost studiați următorii parametri:

-incidența perturbărilor hemostazei;

-incidența hipo- și a hipercoagulării în variatele tipuri de hemopatii;

-corelația perturbărilor hemostazei cu evoluția și supraviețuirea bolnavilor și valoarea predictivă a acestor modificări.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Utilizarea bateriei de teste mai sus amintite a permis aprecierea *incidenței tulburărilor de hemostază* în hemopatiile maligne studiate. Așa după cum reiese din tabelul II, în 54,85% din cazuri (96 din cei 175 de bolnavi) au fost constatate variate perturbări ale hemostazei.

Se observă că incidența cea mai crescută este întâlnită în LA (85,71% din cazuri), în MM (77,77% din cazuri) și în LMNH (61,40% din cazuri); cea mai redusă incidență a acestor perturbări este constatată în BH (20,83% din cazuri). În majoritatea cazurilor (84,37%) modificarea hemostazei este în sensul unei hipocoagulări, iar în 15,63% din cazuri (îndeosebi în LA și MM) se constată o stare de hipercoagulare. De menționat că modificările fibrinogenului (86,45% din cazuri) și afectarea hemostazei primare (58,33% din cazuri) reprezintă *cele mai frecvente perturbări de hemostază* (Tabelul III); acest fapt ar putea fi explicat prin reacția (modificarea) unor fracțiuni proteice (inclusiv a fibrinogenului) în fazele evolutive ale hemopatiilor maligne, prin afectarea cvasiconstantă a funcțiilor structurilor peretelui capilar și prin trombocitopenia secundară insuficienței (infiltrării) medulare. Modificarea TH, PTT și TQ este aproape întotdeauna asociativă și reflectă, de regulă, o suferință gravă, cu interesarea funcțiilor hepatice sau a altor organe vitale.

Tabelul II. Incidența tulburărilor hemostazei în hemopatii maligne

Nr. crt.	Hemopatia malignă (Nr.)		Hemostază modificată Nr.	%
1	LA	(21)	18	85,71
2	LGC	(25)	8	32,00
3	LLC	(30)	16	53,33
4	BH	(24)	5	20,83
5	LMNH	(57)	35	61,40
6	MM	(18)	14	77,77
	Total	175	96	54,85

15 (15,63%) = hipercoagulabilitate
81 (84,37%) = hipocoagulabilitate

Tabelul III. Modificarea principalelor teste de hemostază în hemopatii maligne (96 cazuri)

	Testele afectate	Nr.	%
1	Afectarea hemostazei primare (TS prelungit, nr. plachetar scăzut)	56	58,33
2	TH, PTT, TQ prelungite	42	47,75
3	Modificări fibrinogen, TT prelungit	83	86,45
4	Hipercoagulare (TMF +, TARS scăzut)	15	15,62

2. Studiind *modificările hemostazei în funcție de tipul hemopatiei maligne* se constată diferențe semnificative în privința incidenței acestor perturbări și variații importante în modificarea concretă a testelor aplicate. Întrucât prezentul studiu urmărește valoarea predictivă a acestor perturbări, procentele acestora au fost raportate la

numărul total de bolnavi și nu la cei cu teste modificate ale hemostazei.

În *leucemiile acute* mieloide (LAM) și limfoblastice (LAL) este constatată (Tabelul IV) cea mai crescută incidență a tulburărilor hemostazei, pe primul plan aflându-se modificările fibrinogenului (100% din cazuri) și afectarea funcțiilor și numărului plăcuțelor sanguine (76,19%). De remarcat că valorile modificate ale fibrinogenului sunt cel mai adesea în sensul creșterii acestora (71,42%); în 14,28% din cazuri se constată un nivel scăzut al fibrinogenemiei, acestea fiind cele în care este prezent și un TMF pozitiv, în contextul unui sindrom de CID (LA promielocitare). Modificările hemostazei sunt prezente în majoritatea cazurilor încă de la diagnosticarea bolii; aproape la toți bolnavii cu LA se înregistrează periodic exacerbări ale acestor perturbări, mai ales în urma aplicării polichimioterapiei citostatice.

Tabelul IV. Modificări ale hemostazei în LA (N=21) (18 cazuri = 85,71%)

	Parametrii modificați	LAM (N=15)	LAL (N=6)	Total Nr. (%)
1	TS prelungit	5	2	7 (33,33)
2	Nr. plachete scăzut	14	2	16 (76,19)
3	TH prelungit	10	3	13 (61,90)
4	PTT prelungit	3	2	5 (23,80)
5	TQ prelungit	4	1	5 (23,80)
6	Fibrinogenemie crescută	13	2	15 (71,42)
7	Fibrinogenemie scăzută	3	-	3 (14,28)
8	TT prelungit	6	3	9 (42,85)
9	TMF pozitiv	4	-	4 (19,04)

În leucemiile cronice (LGC și LLC) (Tabelul V) incidența modificărilor hemostazei este mai scăzută (43,63%) decât în LA. Cel mai adesea, aceste perturbări nu sunt prezente decât la un mic număr de bolnavi în momentul diagnosticării bolii, ele accentuându-se pe parcursul evoluției, astfel încât în stadiile avansate ale leucemiilor cronice ele însoțesc evoluția a aproape jumătate din cazuri.

Tabelul V. Modificări ale hemostazei în leucemiile cronice (N=55) (24 cazuri = 43,63%)

	Parametrii modificați	LGC (N=25)	LLC (N=30)	Total Nr. (%)
1	Afectarea hemostazei primare	7	9	16 (29,09)
2	TH, PTT, TQ prelungite	3	7	10 (18,18)
3	Modificări Fbg, TT prelungit	5	12	17 (30,90)
4	Hipercoagulabilitate	2	1	3 (5,45)
		8 (32%)	16 (53,33%)	

Anomaliile hemostazei sunt mai frecvente în LLC decât în LGC; în stadiul terminal al LGC incidența modificărilor hemostazei este similară celei dintr-o LA. Atât în LGC cât și în LLC, în stadiile avansate sunt grav afectate testele globale (TH, PTT, TQ) care, asociate sindromului de CID sau hiperfibrinolizei, se constituie într-un factor de prognostic sever, frecvent cauzând decesul acestor bolnavi.

Comportamentul modificărilor hemostazei *în limfoamele maligne* (Tabelul VI) este diferit în funcție de tipul acestora. Astfel, dacă în BH se constată cea mai redusă incidență a acestor perturbări (20,83% din cazuri), în LMNH ele sunt mult mai frecvente (61,40%). În BH anomaliile hemostazei caracterizează stadiile avansate, generalizate de boală; în LMNH, aproape constant ele sunt evidențiate încă din momentul diagnosticului și pot avea manifestare clinică. Îndeosebi hiperfibrinogenemia este cea care persistă în LMNH, iar în stadiile generalizate sau rezistente la tratament, modificările fibrinogenului se asociază complexității celorlalte anomalii, sindromul hemoragic (atunci când se produce) fiind, de regulă, sever.

Tabelul VI. Modificări ale hemostazei în limfoamele maligne (N=81) (40 cazuri = 49,38%)

	Parametrii modificați	BH (N=24)	LMNH (N=35)	Total Nr. (%)
1	Afectarea hemostazei primare	1	10	11 (13,58)
2	TH, PTT, TQ prelungite	2	8	10 (12,34)
3	Modificări Fbg, TT prelungit	5	29	34 (41,97)
4	Hipercoagulabilitate	-	-	-
		5 (20,83%)	35 (61,40%)	

Tabelul VII prezintă modificările hemostazei constatate la grupul de bolnavi cu *mielom multiplu*. Se observă că aceste modificări sunt frecvente și complexe, ele traducând afectarea tuturor stadiilor hemostazei. Perturbarea hemostazei primare (72,22%) și modificările fibrinogenului domină spectrul acestor anomalii. De remarcat incidența crescută a stării de hipercoagulabilitate explicată prin hiperproteinemia existentă și pronunțatele modificări reologice specifice MM. Totodată, mai mult decât în alte hemopatii maligne, factorii coagulării sunt afectați și prin acțiunea disproteinemiei (cuplarea cu proteinele mielomatoase).

3. Studiind influența pe care modificările hemostazei o pot avea *asupra evoluției și prognosticului* hemopatiilor maligne (prin prisma

Tabelul VII. Modificări ale hemostazei în mielomul multiplu (N=18) (14 cazuri = 77,77%)

Parametrii modificați	Nr. cazuri (%)
1. Afectarea hemostazei primare	13 (72,22)
2. TH, PTT, TQ prelungite	9 (50,00)
3. Modificări Fbg, TT prelungit	14 (77,77)
4. Hipercoagulabilitate	8 (44,44)

Tabelul VIII. Influența modificărilor hemostazei asupra evoluției și supraviețuirii bolnavilor cu hemopatii maligne

Hemopatia malignă (Nr.)	Aprecierea supraviețuirii	Hemostază normală/ supraviețuire Nr. (%)	Hemostază modificată/ supraviețuire Nr. (%)
1. LAM (15)	> 6 luni	1/1	17/8 (57,14)
2. LAL (6)	> 2 ani	2/2	4/3
3. LGC (25)	> 3,5 ani	17/12 (70,58)	8/5 (62,50)
4. LLC (30)	> 5 ani (A,B)	14/12 (85,71)	16/7 (43,75)
	> 2 ani (C)		p<0,05
5. BH (24)	> 5 ani	19/13 (68,42)	5/4
6. LMNH (57)	> 5 ani	22/10 (45,45)	35/10 (28,57)
			p<0,001
7. MM (18)	> 5 ani	4/3	14/7
		79/53 (67,08)	96/44 (45,83)
			p<0,05
			(x^2=4,497)

aprecierii supraviețuirii) au fost constatate aspectele prezentate în tabelul VIII.

Diferențele în privința supraviețuirii sunt semnificative în ceea ce privește LMNH (p<0,001) și LLC (p<0,05). Aprecierea globală a duratei de supraviețuire la bolnavii cuprinși în studiu arată existența unor diferențe semnificative statistic (p<0,05; x^2 = 4,497) între grupul celor cu prezența anomaliilor hemostazei și cel în care aceste perturbări nu sunt evidențiate. Pornind de la aceste date se poate aprecia că modificările hemostazei se constituie, alături de alți parametri, în factori de prognostic ai hemopatiilor maligne; constatarea lor are valoare predictivă și poate oferi indicii în privința evoluției și supraviețuirii.

CONCLUZII

Modificările hemostazei sunt întâlnite într-un procent ridicat al hemopatiilor maligne (îndeosebi în LA, MM și LMNH), fie ca manifestări clinice hemoragice, fie mai ales ca perturbări subclinice ale crazei sanguine.

În majoritatea cazurilor perturbarea hemostazei este în sensul unei hipocoagulări (84,37%); starea de hipercoagulare (15,63% din cazuri) trădează frecvent existența unui sindrom de CID subclinic. Modificările fibrinogenului și ale hemostazei primare reprezintă cele mai frecvente perturbări.

Modificările hemostazei au o valoare predictivă pentru apariția unor complicații grave ale hemopatiilor maligne, influențând prognosticul lor și durata de supraviețuire a bolnavilor.

BIBLIOGRAFIA

1 Wehmeier A, Scharf RE, Fricke S et al - *Bleeding and thrombosis in chronic myeloproliferative disorders. Relation of platelet disorders to clinical aspects of the disease*, Haemostasis, 1989; 19:251-259

2 Glassman AB, Jones Evelin - *Thrombosis and coagulation abnormalities associated with cancer*, Ann Clin Lab Sci, 1994; 24:1, 1-5

3 Zurborn KH, Bruhn HD - *Paraneoplastische Hämostasestörungen*, Internist, 1990; 31:526-531

4 Hoelzer D, Thiel E, Loffler T et al - *Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults*, Blood, 1988; 71:1, 123-131

5 Goodnight SH - *Bleeding and thrombosis in hematologic neoplasia* în Neoplastic Diseases of the Blood (eds. Wiernik PH și colab), Churchill Livingstone, New York, 1985;1141-1153

6 Wehmeier A, Fricke S, Scharf RE - *A prospective study of haemostatic parameters in relation to the clinical course of myeloproliferative disorders*, Eur J Haematol, 1990; 45:4,191-197

7 Oltean G, Dudea C - *Studiul unor parametri ai hemostazei și fibrinolizei în limfoproliferări maligne*, Revista de Medicină și Farmacie (Târgu - Mureș), 1994; 40:1,24

8 Rodeghiero F, Castaman G, Soffiati G et al - *Clinical significance of fibrinopeptide A in acute lymphoblastic and non-lymphocytic leukaemia*, Blut, 1989, 59:177-183

9 Erlanson M, Osterman B, Jonsson H et al - *Chronic lymphocytic leukemia: A retrospective study of 122 cases*, Eur J Haematol, 1994; 52:108-114

10 Holme S, Murphy S - *Platelet abnormalities in myeloproliferative disorders*, Clin Lab Med, 1990, 10:4,873-887

11 Colita Adriana, Nicoara S, Butoianu Elena et al - *Leucemia acută promielocitară. Studiu pe 119 cazuri și trecere în revistă a literaturii*, Med Int, 1988; 40: 21-31

12 Goldberg MA, Ginsburg D, Mayer RJ et al - *Is heparin administration necessary during induction chemotherapy for patients with acute promyelocytic leukemia?*, Blood, 1987; 69:1, 187-191

13 Keren DF - *Coagulation disorders in patients with monoclonal gammopathies*, Hematol Oncol Clin N Amer, 1993; 7:6, 1153-1159

14 Reddy VB, Kowal-Vern A, Hoppensteadt DA et al - *Global and molecular hemostatic markers in acute myeloid leukemia*, Am J Clin Pathol, 1990, 94:397-403

15 Pigano L, Marra R, De Stefano V et al - *Spinal fluid procoagulant activity in leukemic patients treated with intrathecal methotrexate*, Haematologia, 1987; 20: 41-47

16 Bick RL - *Coagulation abnormalities in malignancy*, Semin Thromb Hemost, 1992; 18:353-372

17 Stone RM, Mayer RJ - *The unique aspects of acute promyelocytic leukemia*, J Clin Oncol, 1990; 8: 1913-1921

Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusul hepatitei B la personalul medico-sanitar din Târgu - Mureș

Rodica Popa[1], Maria Magdalena Iancu[1], Aurelia Cojan[1], Marialaki Ella[1], Milos Ibolya[1], Cristina Golea[2], Monica Dănilă[2]

S-a analizat prin studiu sero-epidemiologic transversal prevalența markerilor serologici ai VHB la personalul medico-sanitar din 23 unități sanitare din Târgu - Mureș. Prevalența infecției VHB la personalul medical (31,45%) a fost semnificativ mai mare (p=0,027) decât cea înregistrată la grupul de control constituit din populația generală (23,18%). Rezultatele au fost analizate sub aspectul riscului pe profile de activitate, profesie, vârstă și durata expunerii profesionale, cei mai afectați fiind cei cu peste 10 ani vechime în activitate, respectiv segmentul de vârstă 45 de ani, neexistând diferențe statistic semnificative pe profilele de activitate și profesii. Concluziile acestui studiu pledează în favoarea aplicării vaccinării antihepatită B la întregul personal medical, la începutul activității.

Cuvinte cheie: markeri serici ai VHB, personal medical, vaccinare antihepatită B.

In a transversal seroepidemiological study, we analysed the prevalence of HBV markers in health - care personnel from 23 medical units of Târgu - Mureș. The prevalence of HBV infections in health - care workers (31,45%) was significantly higher (p=0,027) comparing to healthy persons control group (23,08%). The professional risk of contacting HBV infection has been analysed in conection with activity profile, profession, age and period of professional exposure. The most affected were persons working for more then 10 years in health - care, and the over 45 years of age group. There were no statistical significant differences between activity profiles or professions.The conclusions of the study plead for the necessity of introducing a vaccination programe in health - care personnel, before the start of their medical activity.

Key words: HBV serial markers, medical personel, HBV

Infecțiile nozocomiale continuă să constituie o problemă de sănătate populațională, datorită morbidității încă ridicate și a implicațiilor etice și economice pe care le generează.[5]

În cazul existenței unei densități mari de surse epidemogene în spitale și a condițiilor propice de difuzibilitate virală, pot determina infecții cu caracter nozocomial numeroase virusuri între care o importanță aparte are o VHB.[2,8,12,13]

Deși numeroase observații au plasat cu 4-5 decenii în urmă infecțiile produse de VHB între infecțiile nozocomiale, datele epidemiologice s-au obiectivizat prin dovezile serologice aduse de introducerea unor tehnici de sensibilitate și specificitate mare pentru decelarea markerilor serici ai VHB.

Acest fapt a permis aprecierea riscurilor pe care infecția cu acest virus le are în mediul de spital atât pentru cadrele sanitare cât și pentru persoanele spitalizate. Personalul medico-sanitar este, după unii autori,[11] mai expus chiar decât pacienții din anturajul surselor de infecție.

Este necesară deci o protecție a acestui segment populațional, prevenția primară prin imunizare activă fiind modalitatea cea mai eficientă.

În acest scop lucrarea își propune evaluarea markerilor serici ai infecției VHB la personalul medical din unele unități sanitare din Târgu - Mureș, cât și stabilirea oportunității de extinderea programului de imunizare activă antihepatită B la acestă categorie populațională.

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost intreprins un studiu sero-epidemiologic transversal efectuat pe bază de voluntariat la 426 cadre medicale din 23 unități sanitare din Târgu - Mureș.

S-a efectuat o preselecție, fiind incluse în screening numai cadre medicale care nu au prezentat în antecedente hepatită virală acută B manifestă clinic.

[1]Inspectoratul de Poliție Sanitară și Medicină Preventivă Târgu - Mureș
[2]Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș - Disciplina de Epidemiologie
Primit la redacție: 02 06 1997
Adresa pentru corespondență: Rodica Popa, Inspectoratul de Poliție Sanitară și Medicină Preventivă Târgu - Mureș

Lotul de control a inclus 220 persoane sănătoase neselectate.

Au fost testați markerii serologici specifici infecției anterioare sau în curs produse de VHB (anti-HBc totali și AG Hbs) utilizând trusele MONOLISA - Sanofi Diagnostics Pasteur și linia de prelucrare Organon Teknica.

Seropozitivitatea markerilor virali ai VHB a fost corelată cu: profilul de activitate, profesia, vârsta și durata de expunere profesională.

Prelucrarea datelor s-a făcut cu programul EPI-INFO5.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din totalul de 426 cadre medico-sanitare testate, 134 (31,45%) au deținut evidențe serice de anti-HBc asociați sau nu cu Ag Hbs.

Antigenul de suprafață al VHB a fost depistat la 13 persoane (3,05%).

Comparând prevalența infecției anamnestice a personalului medical cu cea notată la grupul de control, am remarcat că infecția VHB la cadrele sanitare este semnificativ mai mare ($p=0,027$, $X^2=4,86$) față de cea înregistrată la populația generală, cadrele medicale reprezentând deci un grup populațional cu risc sporit de infecție (Figura 1).

Dovezi asemănătoare au fost aduse și de alte investigații. Velosa [11] și Saraux[10] remarcă o prevalență a AgHBs de 3-4 ori mai mare la cadrele medicale față de donatori, Weiss[13] o prevalență de 2 ori mai mare a anti-HBc la cadrele medicale comparativ cu populația generală.

Riscul de infecție pentru personalul medical a fost demonstrat și de cercetări românești, infecția anamnestică apreciată prin seropozitivitatea anti-HBc variind între 13-55%, iar antigenemia Hbs între 2-9%.[1,3,6,7,8]

O asemenea prevalență reflectă deopotrivă și posibilitățile de infecție extraprofesională, la rândul ei direct dependentă de gradul de răspândire a infecției cu VHB la populația din arealul respectiv.

Astfel, este explicabil că în zone în care infecția cu VHB este relativ mare, cum este în arealul nostru,[9] riscul de expunere în timpul activității profesionale să fie mai mare, fapt relevat de valorile seropozitivității semnalate la personalul medico-sanitar studiat de noi.

Nu au fost înregistrate diferențe notabile între prevalențele infecției VHB a personalului medical clasificat pe profile de activitate, medical, chirurgical și laborator (Tabelul I).

Tabelul I. Prevalența infecției VHB pe profile de activitate medicală

Profilul	Testați	AcHBcpozitiv	Ag Hbs pozitiv
Chirurgical	184	49 (26,63%)	4 (2,17%)
Medical	177	62 (35,02%)	3 (1,69%)
Laborator	65	23 (35,38%)	6 (9,23 %)
Total	426	134 (31,45%)	13 (3,05%)

Referindu-ne la totalul investigațiilor, cadrele medii au deținut evidențe de anti-HBc în 12,6%, personalul auxiliar în 11,2%, medicii în 4,9% și categoria „alte" (chimiști, biologi, registratori) în 2,50%.

Datorită discrepanțelor dintre numărul investigațiilor pe profesii, o situație mai apropiată de realitate am constatat-o raportând prevalența infecției VHB la numărul celor investigați în cadrul aceleiași profesii.

În acest sens, cel mai înalt grad de afectare prin infecție VHB a fost remarcat la personalul auxiliar (40,33%) și categoria „alte" dar cu diferențe statistice semnificative numai între personalul auxiliar și medici ($p=0,046$). Probabilitatea ca personalul medical inclus în categoria „alte" să contracteze infecția cu VHB este totuși relativ mare (OD=2,42).

Prevalența infecției la cadre medii (29,8%) a fost semnificativ mai mare ($p=0,04$) numai față de personalul auxiliar (Figura 2), deși în literatura de specialitate se menționează frecvențe ale AgHBs de 5-6 ori mai mari la cadrele medii decât la persoanele sănătoase triate la donările de sânge, din același teritoriu.[11,13]

Dintre medicii, cei mai expuși contaminării au fost medicii din profilul chirurgical, cu o prevalență a anti-HBc de 27,58%, iar dintre cadrele medii, cele care lucrează în laboratoare (34,14%), fără evidente diferențe ale prevalenței pe profile de activitate (Tabelul II).

Ponderea infecției anamnestice produsă de VHB crește paralel cu vârsta, fiind

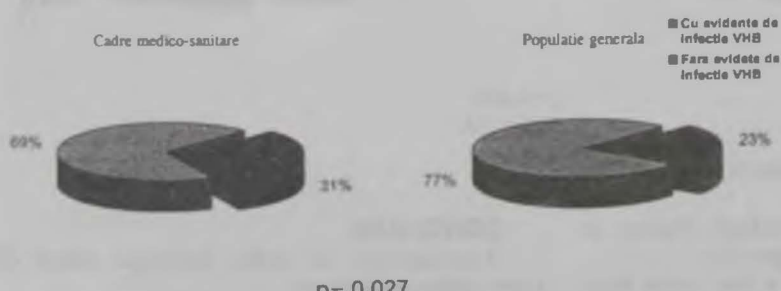


Figura 1 - Prevalența infecției anamnestice cu VHB

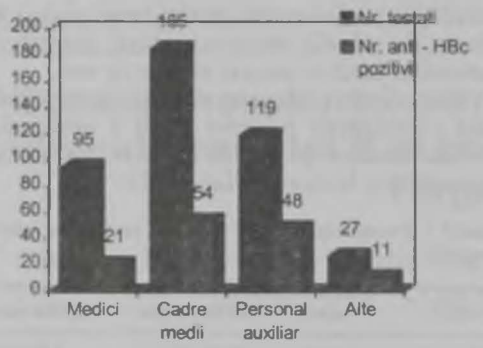


Figura 2. Infecţia cu VHB pe profesii

Tabelul II. Prevalenţa infecţiei VHB corelată cu profesia şi profilul de activitate

Profesie	Profile	Testaţi	Ac Hbc poz nr. %	Ag Hbs poz nr. %
	Chirurgical	58	16, (27,58%)	1 (1,72%)
Medici	Medical	30	4 (13,13%)	-
	Laborator	7	1 (14,28%)	
	Chirurgical	82	20 (24,39%)	2 (2,43%)
Cadre medii	Medical	62	20 (32,25%)	
	Laborator	41	14 (34,14%)	5 (12,19%)
	Chirurgical	44	13 (29,54%)	1 (2,27%)
Personal auxiliar	Medical	74	34 (45,94%)	2 (2,70%)
	Laborator	1	1 (100%)	-
	Chirurgical	-	-	-
Alte	Medical	11	4 (36,36%)	1 (9,09%)
	Laborator	16	7 (43,75%)	1 (6,25%)
Total		426	134 (31,45%)	13 (3,05%)

anti-HBc creşte cu vechimea în activitatea medicală fiind semnificativ mai mare (p=0,001) la personalul cu vechime de peste 10 ani (38,53%) faţă de cel cu o vechime de sub 10 ani (24,03%) (Figura 4).

Tabelul III Prevalenţa infecţiei VHB corelată cu durata expunerii profesionale

Durata expunerii profesionale	Total nr.	Ac Hbc pozitiv nr. (%)
< 1 an	22	4 (18,18%)
1 - 4 ani	100	19 (19,00%)
5 - 10 ani	86	27 (31,39%)
11 - 19 ani	75	29 (38,66%)
>20 ani	143	55 (38,46%)
Total	426	134

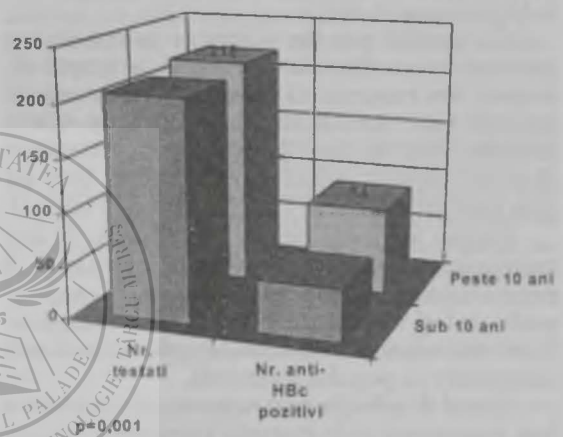


Figura 4. Infecţia VHB corelată cu durata expunerii profesionale

p=0.009
OD=1,74

Figura 3. Prevalenţa infecţiei VHB corelată cu vârsta

predominantă la personalul medical cuprins în grupa de vârstă peste 45 ani (Figura 3).

Un paralelism asemănător a fost notat între prevalenţa infecţiei VHB şi durata de expunere profesională (Tabelul III); pozitivitatea pentru

CONCLUZII:

Argumentele de ordin serologic aduse de acest studiu, şi anume:

-prevalenţa infecţiei VHB semnificativ mai mare la personalul medical comparativ cu populaţia generală,

-creșterea riscului de infecție cu vârsta și durata de expunere profesională,

-inexistența unor diferențe statistic semnificative ale infecției VHB între profilele de activitate și profesii, pledează în favoarea vaccinării antihepatită B a întregului personal medical la începutul activității.

BIBLIOGRAFIA

1 Angelescu M - *Hetatia B la personalul medico-sanitar dintr-un spital de boli infecțioase, comparativ cu spitale cu profiluri variate, precum și cu alte grupuri populaționale*, Revista de Medicină și Farmacie, UMF Târgu - Mureș, 1995, 41 supliment I:174

2 Djeriri K, Fontana L, Laurichesse P, et al - *Seroprevalence of viral hepatitis A,B and C in health care personnel in the Clermont*, Ferrand University Hospital, Presse Med, 1996; 25:145-150

3 Dobrescu Al, Ivan M, Velea L și colab - *Studiu epidemiologic privind frecvența și distribuția diferitelor tipuri de hepatită virală și HIV la populația municipiului București și la unele grupe cu risc*, Buletinul Informativ, IPSMP Municipiul București, octombrie 1993; 3:7-12

4 Holliday M, Faulds D - *Hepatitis B vaccine. A pharmacoeconomic evaluation of its use in the prevention of HBV infection*, Pharmacoeconomics, 1994; 5:141-171

5 Ivan A - *Infecțiile nozocomiale: trecut, prezent și viitor*. Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1994; 39:161-167

6 Laza D, Kovari P, Rosiu N - *Studiu referitor la prevalența infecției cu VHB și VHD la personalul medical din Arad și Oradea*, al 5-lea Congres Național de Hepatologie, Timișoara, oct 1994; vol rezumate, 12

7 Marincu I, Dragomirescu M - *Prevalența infecției cu VHB la personalul medico-sanitar din serviciul de Boli Infecțioase și Penumo-ftiziologie*, Revista de Medicină și Farmacie UMF Târgu - Mureș, 1995, 41 supliment I:175

8 Sabău M, Kiss E, Makai M - *Infecția nosocomială cu VHB, prevalența markerilor serici virali și incidența hepatitei B la cadre sanitare*, Revista de Medicină și Farmacie, 1988; 34:140-145

9 Sabău M, Golea C, Dănilă M - *Infecții asociate produse de virusuri hepatice*, Revista Medicină și Farmacie, 1996; 42:42-48

10 Saraux JL, Buffet C, Etienne JP - *Hepatite virale chez le personnel de sante*, Press Med, 1985, 14:971-975

11 Velosa J, Morinho R, Ramaeho F - *Immunidad para el VHB en personal hospitalario*, Gastroenterol Hepatol, 1988, 11:395-399

12 Zuckerman MA, Hawkins AE, Briggs M et al - *Investigation of hepatits B virus transmission in a health care setting: application of direct sequence analysis*. J Infect Dis, 1995; 172:1080-1083

13 Weiss Y, Rabinovitch M, Cahaner Y, Noy D, Siegmaningra Y - *Prevalence of hepatits B virus markers among hospital personal in Israel correlation with some risk factors*. J Hosp Infect, 1994; 26:211-218

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Misoprostol alkalmazása középidős terhesség megszakítására

Szabó Béla, Nagy István

Autorii descriu experienţa lor în utilizarea Misoprostolului în întreruperea sarcinii de trimestrul II. În perioada 1994 - 1996 Misoprostolul a fost utilizat în 29 de cazuri pentru inducerea travaliului abortiv. Spre deosebire de datele din literatură, tabletele de Misoprostol au fost introduse în canalul cervical şi nu intravaginal. Utilizând o doză de 400 mg s-a ajuns la o eficienţă de 100%, superioară instilaţiei extraovulare cu Rivanol. În concluzie, utilizarea intracervicală a Misoprostolului este o metodă eficientă în inducerea travaliului abortiv în trimestrul II de sarcină.

Cuvinte cheie: sarcină, avort, Misoprostol

The autors present their experience in the use of Misoprostol for termination of pregnancy in the second trimester. During 1994-1996 Misoprostol was used in 29 cases for termination of pregnancies with gestational ages ranging between 14-22 weeks. Unlikely the previous literature that described intravaginal administration of the Misoprostol tablets, they were inserted in the cervical os. This time using a dose of 400 mg the efficiency rate obtained was 100%, higher than that of the extraovulary instillation of Rivanol. In conclusion the intracervical use of Misoprostol is an efficient method for termination of pregnancy in the second trimester.

Key words: pregnancy, Misoprostol, abortion

Az 1989-es fordulat után a művi terhességmegszakítás engedélyeyése mélyreható változásokat okozott klinikánk beteganyagában. Mint az várható volt drasztikusan lecsökkent a kriminális abortuszok száma és körülbelül 25%-kal csükkent a születések száma is. Paradox módon mintegy 50%-kal nőtt a jóváhagyott terhességmegszakítások száma középidős terhességeknél, ami egybeesik a prenatalis diagnosztika fejlődésével.

Prosztaglandin készítmények hiányában klinikákon a rivanolos feltöltést részesítettük előnyben az elmúlt 15 év gyakorlatában. Az utobbi három évben hozzáférhetővé váltak az úgynevezett prosztaglandin analógok és alkalmazásuk egyre nagyobb teret nyert.

A prosztaglandin É analogokat először fekélybetegség kezelésére használták a gyógyászatban, ezek ugyanis nagy adagban gátolják a sav termelődést és védik a gyomor nyálkahártyát az NSAID-ok hatásától, ú.n. **citoprotectiv hatás.**[1,2] Az elmúlt négy év folyamán egyre több közlemény látott napvilágot amelyek a prosztaglandin analógok egyéb területeken történő felhasználásáról szólnak mint abortusz vagy szülés indukálása.

Disciplina de Obstetrica Ginecologie I, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mures

Szerkesztőségbe érkezett: 1997.09.05

Levélcím: Szabó Béla, Disciplina de Obstetrica Ginecologie I, UMF, Târgu - Mures, str. Gh. Marinescu nr. 38

ANYAG ÉS MÓDSZER

A marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem I-es sz. Női Klinikáján 1994 és 1996 között 69 művi terhességmegszakítást végeztünk második trimeszterbeli terhességeknél. A rivanolos feltöltéssel párhuzamosan bevezettük a Misoprostol-lal (Cytotec) történő terhességmegszakítást is.

Az irodalomban leírt intravaginális alkalmazás helyett a Cytotec tabletátt közvetlenül a nyakcsatornába helyeztük fel. Mértük a vetélés beindulásához és lezajlásához szükséges időt, a szükséges adag mannyiségét, és összhasonlítottuk a módszer hatásfokát a rivanolos feltöltés hatásfokával, valamint figyeltük a mellékhatások gyakoriságát.

EREDMÉNYEK

1994 és 1996 között 69 terhesség megszakítást végeztünk.

Három mola terhességet leszámítva, ahol vákuum aspirátio történt, a fennmaradó 66 esteben a terhesség magszakítására rivanolos feltöltés vagy misoprostol alkalmazás történt, az évek folyamán egyre gyakoribbá vált a misoprostol alkalmazása. (I. táblázat)

Az első 5 esetben egy tabletta (200 mg) Cytotec-et helyeztünk fel a nyakcsatornába. Három esetben a tabletta felhelyezésétől számítva átlagosan 22 órára lezajlott a vetélés. A fennmaradó 2 esetben a kezelést kiegészítettük

I. Táblázat - Terhesség megszakítására alkalmazott módszerek gyakorisága klinikánk anyagában

Módszer / Év	Rivanolos feltöltés		Misoprostol		Összesen	
	szám	%	szám	%	szám	%
1994	16	80	4	20	20	100
1995	8	44,44	10	55,56	18	100
1996	9	37,5	15	62,5	24	100

napi 8 tabletta Cytotec-el, amit szájon át adagoltunk. Átlagosan hat óra elteltével lezajlott a vetélés, de kifejezett gasztrointesztinális tünetek jelentkeztek: hányás, hasmenés.

A nyakcsatornába hejezett misoprostol adagjának 400 mg-ra történő emelése után többé nem volt szükség szájon át történő kiegészítő kezelésre (II. táblázat).

II. Táblázat - A Misoprostol hatásfokának változása az adag függvényében

Misoprostol adagja	200 mg	400 mg
Esetszám	5	24
Hatásfok (%)	60%	100%
Latencia idő	22 óra	12 óra

A 24 esetből 21-ben lezajlott a vetélés a tabletta alkalmazásától számítva 6-19 órára, átlagosan 12 órára. Három esetben nem indult be a vetélés 24 órán belül, de ezeknél utólag kiderült, hogy a tabletták kilökődtek a hüvelybe. Ismételt felhelyezés után a vetélés ezeknél is lezajlott. Minden esteben a lepény kilökődése után műszeres letapintás történt.

Minden esteben szinte mellékhatások nélkül zajlott le a vetélés, mindössze három esetben következett be enyhe hőemelkedés.

MEGBESZÉLÉS

Az irodalom megszaporodtak a misoprostol terhesség megszakítására és szülés beindítására történő alkalmazásáról szóló közlemények.[3,4,5] Nyilvánvaló előnye hogy körülbelül 325-ször olcsobb mint a prosztaglandin készítmények[3], stabil vegyület, tárolására nem szükséges megadott hőmérséklet, s ezáltal könnyebben kezelhető. A legtöbb közlemény a szer kombinált alkalmazásáról szól, gyakran társítják Metothrexat-tal vagy Ru 486-al.[3,4] Az ajánlott adag 800 mg misoprostol és 600 mg Ru 486[5], míg szülés beindításra 50 mg az ajánlott adag[6], de még nincs elegendő számú eset arra hogy az adatok véglegesek legyenek. Túladagolással kapcsolatos tüneteket 6000 mg alkalmazásánál tapasztaltak,[7] s a módszer hatékonyságát 95-97%-ra becsülik.

Tapasztalataink szerint előnyösebb a tabletták közvetlenül a nyakcsatornába történő felhelyezése, mivel így kisebb adagra volt szükség (400 mg) és a módszer hatásfoka 100 %-os, ha a tabletta nem lökődik ki és a vetélés lezajlásához szükséges idő kicsit rövidebb.

Összehasonlítva a módszert a rivanolos feltöltéssel a misoprostolnak több előnye van: rövidebb idő alatt hat, jobb hatásfokkal és kevesebb mellékhatással. Klinikánk tapasztalata alapján a rivanolos feltöltés hatásfoka 95%, a vetélés lezajlásához szükséges időtartam 36 óra, a mellékhatások pedig gyakoribbak: 28%-ban láz és 19%-ban hidegrázás kiséri.[8]

KÖVETKEZTETÉSEK:

A misoprostol igen jó hatásfokkal alkalmazható középidős terhesség megszakítására.

Az intracervikalis alkalmazás lényegesen előnyösebb mint az intravaginális.

A módszer lényegesen olcsobb a prosztaglandin készítmények alkalmazásánál.

A misoprostol hatásfoka jobb mint a rivanolos feltöltésé.

A módszer tehnikailag könnyen kivitelezhető és a mellékhatások is elenyészőek.

IRODALOM

1 Heicht R - *Az NSAID-ok használata*, Orvostovábbképző Szemle, 1995; II:39-42

2 Ballinger AB, Kumar PJ, Scott DL - *Misoprostol in the prevention of gastroduodenal damage in rheumatology*, Ann Rheum Dis 1992; 51:1089-1093

3 Jain JK, Mmishell DR - *A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second trimester pregnancy*, N Engl J Med, 1994; 331:290-294

4 Hausknecht R, Schaff E, Eisinger S, et al - *Combined methotrexate and misoprostol for early induced abortion*, Arch Fam Med, 1995; 4:774-777

5 Refaly H, Templeton A - *Induction of abortion by a combination of oral mifepristone and misoprostol administered by the vaginal route*. Contraception, 1994; 49:111-115

6 Vidaeff A, Horga M - *Posibile noi aplicaţii obstetricale pentru Misoprostol*, Ginecorama, 1996; 2:35-36

7 Bond GR, Zee AL - *Overdose of Misoprostol in pregnancy*, Am J Obst Gynecol, 1994; 171:561-563

8 Szabó B, Olariu SP - *Instilaţia extraovulară cu Rivanol 1% ca metoda de întrerupere a sarcinii în trimestrul II în materialul Clinicii de Obstetrică Ginecologie Nr. I Târgu - Mureş în perioada 1 ian 1986 - 31 dec 1993*. A XX-a Sesiune de Valorificare Cercetării Ştiinţifice UMF Târgu - Mureş, 1994; 84-85

Műtöt szívbeteg gyermekek rehabilitációja

Szántó András[1], Pap Zoltán[2]

Lucrarea tratează principiile şi sarcinile reabilitării la copii cu malformaţii cardiace congenitale. Sunt enumerate indicaţiile, contraindicaţiile efectuării testului de efort, precum şi criteriile de întrerupere ale acestuia în caz de apariţie a anumitor simptome din partea aparatului cardiovascular. S-a determinat toleranţa la efort a unui grup de copii congenitali cardiaci operaţi (ductus Botalli persistent 30 de cazuri, defect septal atrial 25, defect septal ventricular 25, coarctaţie de aortă 30, stenoza arterei pulmonare 10, stenoză aortică 6, tetralogie Fallot 32 de cazuri) comparativ cu toleranţa copiilor sănătoşi (30 de cazuri). Toleranţa la efort a copiilor cu malformaţii cardiace congenitale operate a fost cuprinsă între 1,1 watt/kg corp şi 2,1 watt/kg corp; copiii sănătoşi au avut 2,5 watt/kg corp.
Cuvinte cheie: capacitate fizică, malformaţii cardiace, reabilitare

The paper dealts with the principles and tasks of rehabilitation in children with cardiac malformations after operation. The effort tolerance of a group of congenitally cardiac children after operation (ductus Botalli persistent 30 cases; Ventricular septal defect: 25; Atrial septal defect: 25; Pulmonary stenosis: 10; Aortic stenosis: 6; Coarctation: 30; Tetralogy of Fallot: 32 cases) was determinated in comparation with the tolerance of healthy children (30 cases). The effort tolerance in the congenital children was 1,1 - 2,1 watts/kg body weight, while in the healthy ones it was 2,5 watts/kg body weight. Indications, contraindications of making the effort test as well as the criteria of its interruption when certain symptoms appear in the cardiovascular system have been given. By curative gymnastics made at the Cardiology Hospital of Covasna (periodic 3-6 weeks hospitalizations), the tolerance that was reduced when children were exposed to physical efforts increased, reaching the values close to those of the normal children.
Key words: cardiac malformations, rehabilitation, effort tolerance

A szív és nagyér fejlődési rendellenességek születéskori gyakorisága 7-10%-ra tehető.[12] A kongenitális vitiummal született gyerekek mintegy 80%-a ma már eredményesen műthető. Az esetek 20%-a egyszerű zárt műtéttel megoldható, a többi extrakorporális műtétet igényel, amit azonban az esetek egy részében palliatív műtét előz meg. A szívműtéteknek köszönhető, hogy a szívhibával született csecsemők és kisgyerekek halálozása 80%-ról 20%-ra csökkent.[10,13]

Az eredményes szívműtét nem csak az életkilátást, hanem az életvitelt is kedvezően befolyásolhatja. A műtét után az esetek többségében a gyerekek normális vagy alig korlátozott életmódot folytathatnak. Rehabilitációs programmal elő kell segítenünk a gyermek testi és szellemi fejlődését, a helyes oktatási forma megválasztását, a pályaválasztást, a társadalomba való kellő beilleszkedést.[13]

[1]Kovásznai Szívkorház
[2]Marosvásárhelyi 2.sz. Gyermekklinika
Szerkesztőségbe érkezett: 1997.06.13
Levelcím: Szánto András, Kovásznai Szívkórház

„Rehabilitáción" az egészségükben károsodottak képességeinek elérhető legmagasabb fokú helyreállítását értjük, testi, szellemi, szociális és gazdasági vonatkozásban. A rehabilitációs program megkezdése előtt viszont szükséges a gyerekek egyéni teherbíró képességét meghatározni.

Vizsgálataink célja

-műtött szívbeteg gyerekek terhelhetőségének meghatározása;

-a terhelés fokozati milyen mértékben váltanak ki szívelégtelenségi tüneteket, szívizom perfuziós zavarokat (S-T, T elváltozások EKG-én), ritmus és vezetési zavarokat.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Terhelési vizsgálatokkal meghatároztuk 158 műtött szívbeteg gyermek fizikai teljesítő képességét. A kapott eredményeket összehasonlítottuk 30 egészséges gyermek fizikai teljesítőképességével. A terhelést elektromosan fékezett kerékpár ergométerrel végeztük. Fokozatosan emelkedő terhelést alkalmaztunk, fokozatonként 3-6 perces időtartammal és testsúlykilogramra számított 1-2-2,5 W/kg

terheléssel. Terhelés közben EKG-t regisztráltunk, vérnyomás és pulzusellenőrzést végeztünk. A teherbírás megítélésének paramétereként a P170 (pulzus szubmaximális) elérését tekintettük.

A teherbíróképesség megállapítását reszuszcitációs műszerekkel felszerelt ergometriás helységben hajtottuk végre, orvos jelenlétében.

A terheléses vizsgálat abszolút ellenjavallatai: gyulladásos szívbetegségek, szívelégtelenség, heveny légzőszervi, máj és vesebetegségek. Relatív ellenjavallatok a következők: súlyos nagyérsztenózisok, pulmonáris vaszkuláris megbetegedések.

A terheléses vizsgálatokat abba kell hagyni szívtáji fájdalom, dyspnoe, cianózis, elsápadás, nagyfokú izzadás, kifejezett fáradtságérzés, súlyos ritmuszavar fellépésekor, ha az EKG - görbén az S-T szakasz 2 mm-rel süllyed, valamint ha a vérnyomás 220/120 Hgmm fölé emelkedik, vagy hirtelen vérnyomászuhanás lép fel.

EREDMÉNYEK

Az I. táblázatban összefoglaltuk a vizsgált gyerekek csoportonkénti felosztását, amely a következő volt: 30 ductus Botalli persistens, 25 pitvari septum defektus, 25 kamrai defektus, 30 coarctatio aortae, 10 arteria pulmonaris stenozis, 6 aorta stenozis, 32 Fallot tetralógia, 30 egészséges gyermek. A táblázat tartalmazza továbbá a gyermekek kor és nem szerinti felosztását, a terhelés megszakításának okait (szubmaximális pulzusszám elérése, kifáradás, ritmuszavarok fellépése, magas vérnyomásértékek: 220/110 Hgmm mérése), valamint a különböző csoportokba sorolt gyermekek fizikai teljesítő képességeit átlagban, W/kg testsúlyban kifejezve.

Ductus Botalli persistens: 30 gyereket terheltünk, 17 fiút és 13 lányt. A gyermekek életkor szerinti megoszlása a következő volt: 6-9 év között 5 gyerek, 10-13 év között 9 gyerek és 14-17 év között 16 gyerek. 26 gyerek a szubmaximális pulzust (P170) 2,1 W/kg átlagos terheléssel érte el, 4 gyereknél a kifáradás miatt a terhelést megszakítottuk.

Pitvari septum defektus: 15 fiút és 10 lányt terheltünk meg ergométeres kerékpárral, ebből 4 gyerek 6-9 éves, 7 gyerek 10-13 éves és 14 gyerek 14-17 éves volt. A gyerekek átlagteljesítménye 1,8 W/kg volt. 3 gyermeknél kifáradás miatt, 1 gyerek esetében pedig gyakori szupraventrikuláris extraszisztolék miatt megszakítottuk a terhelést.

Kamrai septum defektus: Ebbe a csoportba 15 fiú és 10 lány tartozott. 5 gyerek 6-9 éves, 6 gyerek 10-13 éves és 14 gyerek 14-17 éves volt. 20 gyermek 1,9 W/kg átlagteljesítményt ért el. A terhelés megszakításának okai: 3 gyermeknél kifáradás, 2 gyermeknél pedig politop ventrikuláris extraszisztolék.

Coarctatio aortae: 21 fiút és 9 lányt terheltünk meg. 7 gyerek életkora 6-9 év között volt, 7 gyereknek 10-13 év között és 16 gyereknek 14-17 év között. 23 műtött betegnek az átlag teljesítménye 1,9 W/kg volt. A terhelés megszakításának okai 4 esetben kifáradás, 3 gyereknél pedig terhelés közben a mért vérnyomás értékek elérték a 220/110 Hgmm-t. Az utóbbiaknál a magas vérnyomás mellett kifejezett szívdobogás, fejfájás és izzadás jelentkezett terhelés közben.

Valvuláris pulmonáris stenosis: 9 fiút és 1 lány gyereket vizsgáltunk meg. A gyerekek életkora 9-17 év között volt, átlagteljesítményük pedig 1,6 W/kg. 2 esetben a terhelést kifáradás miatt megszakítottuk.

Valvuláris aorta stenosis: Ebbe a csoportba 6 gyereket vizsgáltunk, 4 fiút és 2 lányt. A legfiatalabb gyerek 10 éves, a legidősebb 17 éves volt. Átlagteljesítményük 1,4 W volt testsúlykilogrammonként. Kifáradás miatt 1 gyereknél szakítottuk meg a terhelést.

I táblázat. Teherbíróképesség

Diagnózis	Eset-szám	Nem		Életkor			A terhelés megszakításának okai				Átlag
		F	L	6-9 év	10-13 év	14-17 év	P170/min	Kifáradás	Ritmus-zavar	Hipertónia	Teljesít-mény
DBP	30	17	13	5	9	16	26	4	-	-	2,1 W/kgc
ASD	25	15	10	4	7	14	21	3	1	-	1,8 W/kgc
VSD	25	15	10	5	6	14	20	3	2	-	1,9 W/kgc
Ao. Co	30	21	9	7	7	16	23	4	-	3	1,9 W/kgc
St.AP	10	9	1	1	3	6	8	2	-	-	1,4 W/kgc
Fallot tetralógia	32	22	10	4	9	19	20	7	5	-	1,1 W/kgc
Egeszséges gyermekek	30	15	15	10	10	10	-	-	-	-	2,5 W/kgc

Fallot tetralógia: 32 gyereket terheltünk meg, ebből 22 fiú és 10 lány volt. A gyerekek életkora: 4 gyerek 6-9 év, 9 gyerek 10-13 év között és 19 gyerek 14-17 között volt. A szubmaximális szupraventrikuláris paroximális tahicardia miatt, 5 gyereknél politop ventrikuláris extraszisztolék fellépte miatt szakítottuk meg a terhelést.

Egészséges gyermekek csoportja: 15 lányt és 15 fiú teherbíróképességét vizsgáltuk meg. Életkoruk 6 és 17 év között váltakozott. Átlagteljesítményük 2,5 W/kg volt.

MEGBESZÉLÉS

A nyitott ductus (Botall) lekötése után a gyermek teljesen egészségesnek tekintendő, az USA-ban ezért az életbiztosítás díja nyitot ductus műtése után sem magasabb.[9]

Pitvari és kamrai septum defektus zárása ugyancsak normális anatómiai és haemodynamikai viszonyokat teremt. Az USA-ban, 5 évvel a pitvari septum defektus műtése után az életbiztosítás díja az egészségesekével azonos. Vizsgálataink szerint a pitvari és kamrai septum defektussal műtött gyermekek közül 6%-nak volt ritmuszavara. Ezeknek a gyermekeknek a teherbíró képessége alacsonyabb volt. Jürgen Apitz[9] és Simon[13] megfigyelései szerint a reziduális shuntok és ritmuszavarok csökkentik a gyermekek teherbíró képességét. Az I. táblázatból kitűnik, hogy a nyitott ductussal, pitvari és kamrai septum defektussal műtött gyerekek teherbíró képessége (1,9-2,1 W/kg) közelítette meg legjobban az egészséges gyermekek teherbíró képességét.

A coarctatio aortae-val műtött gyermekek terhelhetősége is jó volt, eseteink 10%-ban viszont a terheléses vizsgálatot meg kellett szakítani magas vérnyomásértékek mérése miatt. 5 gyereknél a hypertónia csak terhelésre jelentkezett. Számos szerző megfigyelései szerint a postoperatív hypertonia fellépésének veszélye a 6-8 éves korban műtöttek között 10%-ban, viszont a későbbi életkorban (13-15 év) műtötteknél már 30-35%-ban mutatható ki.[1,3,7] A szerzők javasolják a műtét elvégzését 6-8 éves korig. A postoperatív reziduális stenózis, a restenózis valamint a hypertónia csökkentik a gyermekek teherbíró képességét. Magas vérnyomásértékek mérése a műtét után huzamosabb ideig agyvérzésre, aorta aneurizmára és aneurizma szakadásra hajlamosíthat.[10,11] A nagyérstenózissal (arteria pulmonáris és aorta stenózis) műtött gyerekeink, teherbíróképessége jóval csökkentebb volt az egészséges gyermekekéhez viszonyítva. Vizsgált gyerekeinknél nem észleltünk az EKG görbén ritmuszavarokat, S-T és T elváltozásokat. Simon[13] és Jürgen A[9] a nagyérstenózisokkal műtött gyerekeknél 13-20%-ban mutattak ki S-T depressziót. Közleményeikből kitűnik, hogy a valvulotómia következtében kialakuló aorta és pulmonáris billentyűk elégtelensége, reziduális stenózisok, csökkentik a teherbíró képességet.

A Fallot tetralógiával műtött gyerekek teherbíró képessége volt a legalacsonyabb (1,1 W/kg) az egészséges gyerekekéhez viszonyítva (2,5 W/kg). Vizsgált gyerekeink 18,75%-nál politop kamrai extraszisztolék, 1 esetben supraventrikuláris paroxizmális tahicardia volt a terhelés megszakításának oka. Eseteink 12%-ban az EKG görbén terhelésre S-T és T változásokat észleltünk. 4 gyereknél a terhelés fokozáskor újra jelentkezett a cianózis. Számos szerző felhívja a figyelmet, hogy a műtét után visszamaradt reziduális kamra defektus, varrat elégtelenség, reziduális stenózis, billentyű elégtelenség, a különböző vezetési és ritmuszavarok miatt a fizikai teherbírás még a tünetmentes gyerekeknél is lényegesen beszűkült.[2,5,8] A súlyos ritmus és vezetési zavarok az esetek 1-6%-ban hirtelen halált is okozhatnak.

A II. táblázatban bemutatjuk a teherbíró képességnek az életkorral való összefüggését. A III. táblázatból kitűnik, hogy a műtéti beavatkozás óta eltelt idővel arányosan javul a teherbíró képesség.

II táblázat. Teherbíróképesség és életkor közötti összefüggés (25 KSD)

Életkor	Teherbíróképesség
6 - 9 év	1,8 W/kg testsúly
10 - 13 év	2,2 W/kg testsúly
14 - 17 év	1,7 W/kg testsúly

III táblázat. Teherbíróképesség és a műtéttől eltelt idő közötti összefügges (25 KSD)

Műtéttől eltelt idő	Teherbíróképesség
1 - 2 év	1,5 W/kg testsúly
3 - 5 év	1,7 W/kg testsúly
6 - 8 év	1,8 W/kg testsúly
9 - 10 év	2,4 W/kg testsúly

KÖVETKEZTETÉSEK

Pitvari és kamrai septum defektussal, nyitott ductussal és aorta coarctatióval műtött gyerekek teherbíró képessége (1,8-2,1 W/kg) megközelíti az egészséges gyerekek terhelhetőségét (2,5 W/kg). A nagyérstenózissal (artéria pulmonaris, aorta stenózis) teherbíróképessége jóval alacsonyabb (1m4 - 1,6 W/kg), míg a Fallot

tetralógiával műtöttek terheltetősége igen beszűkült (1,1 W/kg).

A szívműtét után 6-12 hónappal, a fizikai teljesítőképesség fokozására kórházi rehabilitációs programot ajánlunk. A rehabilitációs program bevezetésével a műtött gyerekek testi és szellemi fejlődése felgyorsul és megközeliti vagy eléri az egészséges gyermeke szintjét.

A Kovászna-i Szívkórház gyermekosztályán 3-4 hetes kórházi kezelés után a gyerekek teherbíró képessége 0,30 - 0,33 W/kg-mal nőtt.

IRODALOM

1 Balderston S, Daberkow E, Clark D - *Maximal voluntary exercise variables in children with postoperative coarctation of the aorta.* J Am Coll Cardiol, 1992; 12:154-158

2 Bartos P, Campos D, Cunha, Gomes M - *Left ventricular function after total correction of tetralogy of Fallot.* Eur Heart J, 1991; 12:1089-1098

3 Bobby G, Emami J, Farmer R, Newman C - *Operative survival and 40 years follow-up of surgical repair of aortic coarctation,* Br Heart J, 1991; 65:271-276

4 De Boer D, Robbins R, Morson B, Clark R - *Late results of aortic valvotomy for congenital valvar aortic stenosis.* American Thorax Surgery, 1990; 50:69-73

5 Chauder J, Wolf G, Garson A, Bell T, Beder S - *Ventricular arrhytmias in postopetativ tetralogy of Fallot.* Am J Cardiol, 1990; 65:655-661

6 Cullen S, Celermeyer D, Franclin R, Deanfild J - *Prognostic significance of ventricular arrhytmia after repair of tetralogy of Fallot: a 12-year prospective study.* J Am Coll Cardiol, 1994; 23:1151-1155

7 Freed M, Rosenthal A, Nadas A - *Exercise-induced hypertension after surgical repair of coarctation of the aorta.* Am Journal Cardiol, 1979; 43:253-258

8 Giraud D, Zimmermann M, Adamec R - *Ventricular late pontentionales and spontanneus ventricular arrhytmias after surgycal repair of tetralogy of Fallot: do they have prognostic value?* Circulation, 1991; 4:571-575

9 Jurgen A - *Gyermekek fizikai terhelhetősége, veleszületett szívfejlődési rendellenesség műtétje után.* Magyar Pediatet, 1986; 2:71-74

10 Kidd Langford B, Richard D Rowe - *The child with congenital heart disease after surgery.* Futura Publishing Co, Mount Kisco, New York, 1976

11 Leblanc J, Williams G Williams - *Operative and postoperative management of congenital hert disease.* Toronto, 1993

12 Maiorescu M - *Boli cardiovasculare.* Tratat de pediatrie, vol V. Ed Med, Bucureşti, 1986

13 Simon Gy - *Szívbeteg gyermekek szívműtét utáni ellatása és rehabilitációja.* Medicina Budapest, 1986

14 Zdrenghea D, Branea J - *Recuperarea bolnavilor cardiovasculari.* Ed Clusium, 1995

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ 1945 GEORGE EMIL PALADE

Studiul disproteinorahiilor la bolnavii cu atacuri cerebrovasculare ischemice prin electrofocusare geometrică

Alexandru G Șchiopu[1], Andreea Bârsan[2], Ion Pascu[3], Alexandru A Șchiopu[4]

Analiza calitativă a proteinelor din lichidul cefalorahidian reprezintă o metodă de investigație deosebit de importantă pentru diagnosticul unor afecțiuni neurologice. Metodele clasice de analiză electroforetică necesitau concentrarea prealabilă a probelor, ceea ce impunea prelucrarea unei cantități relativ mari de lichid cefalorahidian (4-5mL) și determina apariția unor erori nesistematice. Aplicarea electrofocusării geometrice (Șchiopu G.A, Șchiopu A.A. 1995) a permis reducerea cantității de lichid cefalorahidian la numai 0,07ml, înlăturarea erorilor determinate de procedeele de concentrare și scăderea prețului de cost al analizei. În aceste condiții, ne-am propus studiul disproteinorahiilor la bolnavi cu atacuri cerebrovasculare ischemice. În urma studiului efectuat am constatat o creștere a proteinorahiei și a tuturor fracțiunilor proteice separate electroforetic, ceea ce demonstrează afectarea barierei hematoencefalice în cazul atacurilor cerebrovasculare ischemice și prezența unui pasaj proteic neselectiv, mărimea transferului proteic depinzând de gradul leziunilor. Nu am găsit diferențe semnificative privind repartiția procentuală a diferitelor fracțiuni proteice între lotul de normali și loturile de bolnavi cu atacuri cerebrovasculare ischemice, ceea ce atestă prezența pasajului neselectiv.

Cuvinte cheie: Proteinorahie, lichid cefalorahidian neconcentrat, electroforeză în gel de agaroză, electrofocusare geometrică.

The qualitative analysis of the cerebrospinal fluid proteins is a very important investigation method for the diagnosis of some neurological diseases. The classical electrophoretical analysis methods require prior concentration of the samples, needing quite large amounts of liquid and arousing unsystematic errors. Using the geometrical electrofocusing, we have reduced the quantity of LCR needed at only 0.007mL. The errors determined by the concentration procedures were eliminated and the cost of the analysis was reduced. Under these circumstances, we have studied the LCR protein concentration in patients with ischemic cerebrovascular strokes. Our study has shown an increasing of all proteic fractions concentration which demonstrates damages of the hematoencephalic barrier, and the presence of an unselective proteic passage, the quantity of transferred proteins depending on the degree of the lesions. We haven't found significant differences concerning the procentual repartition of the different proteic fractions between the healthy persons and the patients with ischemic cerebrovascular strokes, which demonstrates the presence of unselective passage.

Key words: Proteins in cerebrospinal fluid, unconcentrated cerebrospinal fluid, electrophoresis in agarosis gel, geometrical electrofocusing

Proteinorahia are o valoare interpretativă redusă în lipsa diferențierii calitative, deoarece creșterea sau scăderea importantă a unei fracțiuni cu o concentrație normală redusă poate fi mascată într-o modificare nesemnificativă a proteinorahiei.[1,2,3,4,5,6,7,8] Aceste considerente justifică interesul deosebit de mare pentru perfecționarea continuă a analizei electroforetice a proteinelor din lichidul cefalorahidian la bolnavi cu afecțiuni neurologice diverse.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul nostru a cuprins analiza proteinelor din lichidul cefalorahidian prin metoda electrofocusării geometrice (GA Șchiopu, AA Șchiopu 1995) la un număr de 53 de persoane cu proteinorahia normală, dintre care 39 sub 50 de ani, 14 peste 50 de ani, 26 de femei și 27 de bărbați și la un lot de 31 de bolnavi bolnavi cu atacuri cerebrovasculare ischemice, dintre care 8 sub 50 de ani, 23 peste 50 de ani, 10 femei și 21 de bărbați, internați în Clinica de Neurologie din Târgu-Mureș în perioada 11.01.1993 - 30.04.1994.

[1]Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
[2]Spitalul Clinic Municipal Târgu - Mureș
[3]Disciplina de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș
[4]Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș
Primit la redacție: 06.03.1997
Adresa pentru corespondență: Alexandru G Șchiopu, UMF Târgu Mureș, str.Gh.Marinescu nr. 38

Pentru prelucrarea statistică a datelor am constituit loturile prezentate în tabelul I. Criteriile de selecție ale loturilor create[9,10,11] sunt prezentate în tabelul II. Pentru analiza statistică comparativă a loturilor studiate am utilizat testul STUDENT stabilind ca valabilă decizia de semnificație la pragul de 0,05 ($p < 0,05$).

REZULTATE

Datele obținute de noi sunt cuprinse în tabelele III, IV, V, VI, VII, VII, IX, X.

Tabelul I.

1.	N.G.	Lot de persoane de sexe și vârste diferite, cu proteinorahia normală
2.	N.G. < 50	Lot de persoane de sexe diferite < 50 de ani, cu proteinorahia normală
3.	N.G. > 50	Lot de persoane de sexe diferite > 50 de ani, cu proteinorahia normală
4	N.F.	Lot de femei de vârste diferite, cu proteinorahia noramlă
5.	N.M.	Lot de bărbați de vârste diferite, cu proteinorahia normală
6.	A.G.	Lot de bolnavi de sexe și vârste diferite, cu atacuri cerebrovasculare ischemice
7.	A.G. < 50	Lot de bolnavi de sexe diferite < 50 de ani, cu atacuri cerebrovasculare ischemice
8.	A.G. > 50	Lot de bolnavi de sexe diferite > 50 de ani, cu atacuri cerebrovasculare ischemice
9.	A.F.	Lot de femei de vârste diferite cu atacuri cerebrovasculare ischemice
10.	A.M.	Lot de bărbați de vârste diferite, cu atacuri cerebrovasculare ischemice

Tabelul III. Datele statistice comparative ale concentrației fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la persoane cu proteinorahia normală (Na) și la bolnavi cu atacuri cerebrovasculare ischemice (Aa)

		Na n =53	Aa n =31	Decizia statistică $p < 0.05$
Proteinorahie	mg/dL	37.321	57.226	semnificativ
Pre-Albumine	mg/dL	2.602	2.892	semnificativ
Albumină	mg/dL	20.715	37.263	semnificativ
α_1-globuline	mg/dL	1.513	2.490	nesemnificativ
α_2-globuline	mg/dL	2.227	3.207	semnificativ
β_1-globuline	mg/dL	4.386	6.437	semnificativ
β_2-globuline	mg/dL	2.642	4.504	semnificativ
γ -globuline	mg/dL	5.068	7.353	semnificativ

Tabelul IV. Datele statistice comparative ale distribuției procentuale a fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la persoane cu proteinorahia normală (Np) și la bolnavi cu atacuri cerebrovasculare ischemice (Ap)

		Np n =53	Ap n =31	Decizia statistică $p < 0.05$
Pre-Albumine	%	5.585	5.194	nesemnificativ
Albumină	%	55.113	56.871	nesemnificativ
α_1-globuline	%	3.667	4.250	nesemnificativ
α_2-globuline	%	6.000	5.645	nesemnificativ
β_1-globuline	%	11.849	11.484	nesemnificativ
β_2-globuline	%	7.057	7.710	nesemnificativ
γ -globuline	%	13.660	12.935	nesemnificativ

Tabelul II

1	N.G.	Prot_a $\leq$ 45	.and.	Prot_a >	0					
2.	N.G.<50	Prot_a $\leq$ 45	and.	Prot_a >	0	and.		vârsta $\leq$ 50		
3.	N.G.>50	Prot_a $\leq$ 45	and.	Prot_a >	0	.and.		vârsta $\geq$ 50		
4	N.F.	Prot_a $\leq$ 45	and.	Prot_a >	0	.and.				sex F
5.	N.M.	Prot_a $\leq$ 45	.and.	Prot_a >	0	and.				sex M
6.	A.G.	'A.V.C'$ diagnostic				and.				
7.	A.G.<50	'A.V.C'$ diagnostic				and.		vârsta $\leq$ 50		
8.	A.G >50	'A.V.C'$ diagnostic				and.		vârsta $\geq$ 50		
9.	A.F.	'A.V.C'$ diagnostic				and				sex F
10.	A.M.	'A.V.C'$ diagnostic				and.				sex M

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE GEORGE EMIL PALADE TG. MUREȘ

Tabelul V. Datele statistice comparative ale concentraţiei fracţiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la femei cu proteinorahia normală şi cu atacuri cerebrovasculare ischemice

		NFa n =26	AFa n =10	Decizia statistică p < 0.05
Proteinorahie	mg/dL	35.308	56.500	semnificativ
Pre-Albumine	mg/dL	1.963	2.756	semnificativ
Albumină	mg/dL	19.520	31.916	semnificativ
α1-globuline	mg/dL	0.00	1.640	nesmnificativ
α2-globuline	mg/dL	2.180	3.177	semnificativ
β1-globuline	mg/dL	4.185	5.969	semnificativ
β2-globuline	mg/dL	2.608	4.542	semnificativ
γ -globuline	mg/dL	4.613	7.279	semnificativ

Tabelul VI. Datele statistice comparative ale distribuţiei procentuale a fracţiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la femei cu proteinorahia normală (NFp) şi cu atacuri cerebrovasculare ischemice (AFp)

		NFp n =26	AFp n =10	Decizia statistică p < 0.05
Pre-Albumine	%	5.615	4.900	nesemnificativ
Albumină	%	55.038	56.400	nesemnificativ
α1-globuline	%	0.00	3.000	nesemnificativ
α2-globuline	%	6.269	5.600	nesemnificativ
β1-globuline	%	12.038	10.700	nesemnificativ
β2-globuline	%	7.346	8.200	nesemnificativ
γ -globuline	%	13.346	13.100	nesemnificativ

Tabelul VII. Datele statistice comparative ale concentraţiei fracţiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la bărbaţi cu proteinorahia normală (NBa) şi cu atacuri cerebrovasculare ischemice (ABa)

		NBa n =27	ABa n =21	Decizia statistică p < 0.05
Proteinorahie	mg/dL	39.259	57.571	semnificativ
Pre-Albumine	mg/dL	2.157	2.956	semnificativ
Albumină	mg/dL	21.866	32.428	semnificativ
α1-globuline	mg/dL	1.513	2.773	nesemnificativ
α2-globuline	mg/dL	2.273	3.221	semnificativ
β1-globuline	mg/dL	4.580	6.660	semnificativ
β2-globuline	mg/dL	2.674	4.486	semnificativ
γ -globuline	mg/dL	5.505	7.388	semnificativ

Tabelul VIII. Datele statistice comparative ale distribuţiei procentuale a fracţiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la bărbaţi cu proteinorahia normală (NBp) şi cu atacuri cerebrovasculare ischemice (ABp)

		NBp n =27	ABp n =21	Decizia statistică p < 0.05
Pre-Albumine	%	5.556	5.333	nesemnificativ
Albumine	%	55.185	57.095	nesemnificativ
α1-globuline	%	3.667	4.667	nesemnificativ
α2-globuline	%	5.741	5.667	nesemnificativ
β1-globuline	%	11.667	11.857	nesemnificativ
β2-globuline	%	6.778	7.476	nesemnificativ
γ -globuline	%	13.963	12.857	nesemnificativ

Tabelul IX. Datele statistice comparative ale concentraţiei fracţiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la femei (AFa) şi la bărbaţi (ABa) cu atacuri cerebrovasculare ischemice

		AFp n =10	ABp n =21	Decizia statistică p < 0.05
Pre-Albumine	%	4.900	5.333	nesemnificativ
Albumină	%	56.400	57.095	nesemnificativ
α1-globuline	%	3.000	4.667	nesemnificativ
α2-globuline	%	5.600	5.667	nesemnificativ
β1-globuline	%	10.700	11.857	nesemnificativ
β2-globuline	%	8.200	7.476	nesemnificativ
γ -globuline	%	13.100	12.857	nesemnificativ

Tabelul X. Datele statistice comparative ale distribuţiei procentuale medii a fracţiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la femei (AFp) şi la bărbaţi (ABp) cu atacuri cerebrovasculare ischemice

		AFa n =10	ABa n =21	Decizia statistică p < 0.05
Proteinorahie	mg/dL	56.500	57.571	nesemnificativ
Pre-Albumine	mg/dL	2.756	2.956	nesemnificativ
Albumină	mg/dL	31.916	32.428	nesemnificativ
α1-globuline	mg/dL	1.640	2.773	nesemnificativ
α2-globuline	mg/dL	3.177	3.221	nesemnificativ
β1-globuline	mg/dL	5.969	6.660	nesemnificativ
β2-globuline	mg/dL	4.542	4.486	nesemnificativ
γ -globuline	mg/dL	7.279	7.388	nesemnificativ

CONCLUZII

La toate loturile de bolnavi cu atacuri cerebrovasculare ischemice am găsit proteinorahii semnificativ mai mari comparativ cu cele ale loturilor de referinţă, rezultatele fiind similare celor din literatură.

Cele amintite anterior confirmă prezența, în cazul atacurilor cerebrovasculare ischemice, a unui pasaj proteic neselectiv dependent de profunzimea modificărilor, de suprafața afectării barierei hematolichidiene, precum și de prezența unor procese patologice asociate.[1,10]

BIBLIOGRAFIE

1 Arseni C, Chimion D - *Lichidul cefalorahidian*, Ed Didactică și Pedagogică București, 1979:146-166

2 Barone FC, Willette RN, Yue TL et al - *Therapeutic effects of endothelin receptor antagonists in stroke*, Neur Research, 1995; 17:259-264

3 Idu M, Campeanu S - *Electroforeza*, Editura Medicală București,1957:9-10,11-36, 99-110

4 Jercan E - *Electroforeza*, Editura Tehnică București, 1983:91-131

5 Muller N - *Psychoneuroimmunology - Implication for the drug treatment of psychiatric disorders CNS*, Drugs,1995; 4:125-140

6 Price DL, Sisodia SS, Gandy SE - *Amyloid β amyloidosis in Alzheimer's disease*. Curr Opin Neurol, 1995; 8:268-274

7 Rotschafer JC - *Central Nervous System Infections* in: Young IY, Koda - Kimble MA (Ed) - Aplied Therapeutics, The Clinical Use of Drugs, 4th Ed 1990:763-765

8 Rusu V, Baran T, Branisteanu DD - *Biomembrane și patologie*, Ed Medicală București, 1988:67-90

9 Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C et al - *Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke*. Stroke 1995; 26:1393-1398

10 Ursea N, Șchiopu A, Bârsan A - *Geometrical electrofocusing in the analysis of the urinary proteins*. J Soc Nephr 1995; 3:406

11 Walker AW - *Electrophoresis*, in: Williams DL, Numm RF, Marks V, Scientific Foundations of Clinical Biochemistry, 1; London.William Heinemann Medical Books Ltd 1978:258 -282

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
1945
GEORGE EMIL PALADE

Importanţa determinării unor markeri ai virusurilor hepatitice în diagnosticul hepatitelor cronice

Terza Livia, Lucia Jebelean, Molnár Gábor

Această lucrare are ca obiectiv măsurarea prevalenţei unor markeri virali pentru hepatitele virale pe un eşantion reprezentat de 70 de copii între 0-16 ani, urmăriţi în Spitalul de Pediatrie Târgu Secuiesc pentru diagnosticul de hepatită cronică. Pentru studiul amprentei imunologice specifice s-a efectuat determinarea markerilor virali: AcHBc, AgHBs, AcHBe, AgHBe, AcHCV, AcHBs, AcHDV. Pe baza rezultatelor cei 70 de copii au fost grupaţi în 4 loturi: lotul nr.1 (cuprinde cazurile care prezintă infecţie HBV în faza de replicare virală activă), lotul nr.2 (cuprinde cazurile cu infecţie HBV în faza de integrare), lotul nr.3 (cuprinde cazurile cu infecţie în fază de eliminare virală), lotul nr.4 (cuprinde cazurile neinfectate cu HBV). Din 70 de copii studiaţi, 55 de cazuri (78%) au fost infectate cu HBV. Din totalul cazurilor, 19% se află în faza de replicare virală activă, 47% în faza de integrare virală, 13% în fază de eliminare virală şi 21% nu sunt infectaţi VHB. Aceste date subliniază importanţa tratamentului profilactic al hepatitelor virale.

Cuvinte cheie: replicare virală, integrare virală, markeri virali

This work has as object to measure the relative incidence of some viralmarkers of the viral hepatitis in a group of 70 children, aged 0-16, treated in the Târgu Secuiesc Pediatric Hospital with chronic hepatitis. For the specific immunological study the HBcAc, HBsAg, HBeAc, HBeAg, HCVAc, HBsAc, HDVAc viral markers were determined. Due to their results the 70 children made up 4 groups: group 1(cases of HBV infection in active viral replication sequences), group 2 (cases of HBV infection in sequence of integration), group 3 (cases of infection in sequence of viral elimination), group 4 (cases uninfected with HBV). From the 70 children in 55 cases (78%) were infected with HBV. From all of the cases 19% are in active viral replication sequence, 47% in viral integration sequence, 13% in viral elimination sequence and 21% uninfected with VHB. These data show the importance of the profilactic treatment of viral hepatitis.

Key words: viral integration, viral elimination, viral markers

Hepatita acută de etiologie virală face parte din bolile cunoscute încă din antichitate despre care avem însemnări scrise deja în literatura chineză antică, apărând şi în lucrările lui Hipocrate.[1,2]

În ultimele decenii avem informaţii noi în legătură cu manifestările clinice şi leziunile histopatologice hepatice în hepatite.

Cunoştinţele în legătură cu etiologia hepatitelor au cunoscut o amplă dezvoltare în ultimii 10 ani datorită în primul rând dezvoltării metodologiei aplicate în cadrul biologiei moleculare.[3,4] Ca rezultat s-a reuşit să se diferenţieze 5 grupe etiologice:

- hepatită A (H A V)
- hepatită B (H B V)
- hepatită C (H C V)
- hepatită D (H D V)
- hepatită E (H E V).

Spitalul Orăşenesc Târgu Secuiesc, Secţia Pediatrie, Centrul Medical de Servicii de Sănătate si Conducere , Cluj
Primit la redacţie:05.06.1995
Adresa pentru corespondenţă: Terza Livia, str. Petőfi Sándor, nr. 26, bl. 47, ap. 3, Târgu-Secuiesc, 4050 Covasna

Fiecare grup e produs de alt virus cu morfologie şi patogenitate bine diferenţiate.[5]

Deoarece virusurile hepatitelor A şi E produc forme clinice de hepatită acută, rar cu evoluţie fulminantă spre deces, rar cronică, în studiile noastre am determinat markerii de replicare virală pentru virusurile B, D şi C cu rol important în patogenia hepatitelor cronice.[6]

Studii recente demonstrează[7] că infecţia HBV infectează în medie, pe durata unei vârste medii de viaţă, o treime din populaţia actuală, cu o tendinţă stabil ascendentă odată cu înaintarea în vârstă, cu două etape de accentuare a difuziunii: la vârsta de 10 ani şi la grupa de vârstă 30-39 de ani. La corelarea cu datele epidemiologice existente se constată o intensă transmisibilitate la copilul mic, pe cale perinatală, intrafamilială[8] şi iatrogenă, respectiv apariţia cu progresivă predominanţă a transmiterii sexuale la adultul tânăr.

MATERIAL ŞI METODE

Pentru studiul amprentei imunologice specifice urmare a infecţiei cu virusurile hepatitelor în antecedentele populaţiei infantile

internate în Spitalul Orășenesc Târgu Secuiesc în perioada ianuarie 1986 - decembrie 1995, pentru hepatomegalie cu probe hepatice alterate, transaminaze serice ridicate, s-a efectuat determinarea markerilor virali pentru virusurile HBV, HCV, HDV (ca și în studiile făcute de alți autori).[7,3,15]

Astfel, materialul de studiu a fost reprezentat de 70 de copii între 0-16 ani, urmăriți în spitalul de pediatrie pentru diagnosticul de hepatită cronică.

Pentru uniformitatea metodologiei de prelucrare, testarea serurilor s-a efectuat într-un singur laborator, al Institutului pentru Cercetare Cluj, prin metoda ELISA (linie tehnologică Organon Teknika), cu utilizarea truselor de imunoreactivi "Monolisa" Sanofi Diagnostics Pasteur.

Metoda se bazează pe reacția dintre antigen și anticorp, care se poate evidenția prin intermediul unei enzime care acționează asupra unui substrat cromogenic, rezultând o reacție de culoare, activitatea enzimatică fiind direct sau invers proporțională cu concentrația de antigene sau anticorpi căutați în funcție de principiul trusei utilizate.

Markerii cercetați la întregul eșantion au fost:

- anticorpii HBc (AcHBc)
- antigen HBs (AgHBs)
- anticorpii HBe (AcHBe)
- antigen HBe (AgHBe)
- anticorp HCV (AcHCV)
- anticorpii HBs (AcHBs)
- anticorpii HDV (AcHDV)

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din cei 70 de copii cu hepatopatie cronică, infecția cu VHB a fost confirmată în 78% din cazuri, infecția cu VHC în 28,5%, iar infecția cu VHD în 42,8% (Figura 1).

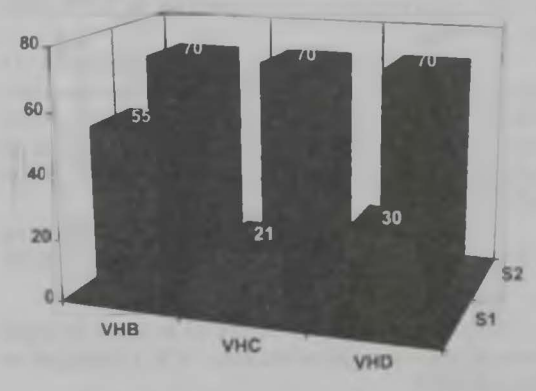


Figura 1. Structura etiologică a hepatopatiilor cronice la copii

În cazul infecției persistente produsă de VHB am delimitat mai multe constelații serologice care ne-au permis includerea pacienților în una din fazele de evoluție ale infecției persistente.

Tabelul I. Fazele evolutive ale infecției VHB persistente la copii

Constelația serologică		Fazele infecției persistente	Pozitivi număr	Pozitivi %
AcHBc AgHBs AgHBe	pozitivi	faza de replicare virală activă	13/70	18,5
AcHBc AgHBs AcHBe	pozitivi	faza de integrare a genomului viral	33/70	47,1
AcHBc AcHBs	pozitivi	faza de eliminare virală	9/70	12,8
Fără infecție VHB			15/70	21,4

Din cei 70 de copii cu hepatopatie cronică internați în secție, infecția cu virusul HBV a fost confirmată în 55 de cazuri, restul de 15 cazuri fiind neinfectate cu HBV.

Din cele 30 de infecții delta (AcVHD pozitive), 25 le putem considera suprainfecții delta la persoane infectate cronic cu VHB, iar 5 infecții anterioare B și D vindecate, cei 5 copii având evidențe serice de AcHBc asociați cu AcHBs și eventual AcHBe.

Figura 2. Constelații serologice ale VHB

Infecțiile cauzate de VHC sunt considerate infecții cronice, VHC dezvoltând mai ales infecții persistente; în plus, persoanele din această categorie nu prezentau evidențe clinice și epidemiologice de hepatită acută posttransfuzională.

Analizând asocierile virale în materialul nostru, am constatat că 18 persoane (25,7%) au prezentat infecții unietiologice: 17 (24,2%) cu VHB și 1 (1,4%) cu VHC; 24 copii (34,2%) au avut infecții duble: VHB+VHD în 17 cazuri și VHB+VHC în 7 cazuri, iar 13 (18,5%) infecții triple: VHB+VHC+VHD (Figura 3).

Am constatat că din întregul lot de 70 de copii, 78% (adică 55 de copii) au suferit o infecție cu HBV.

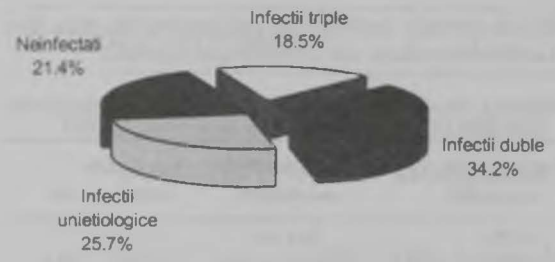


Figura 3. Asocierile virale în infecțiile hepatitice

Datele obținute de noi privind intervenția VHB în hepatita cronică la copii (78%) sunt superioare celor notate în Ungaria unde figurează numai o prevalență între 55,3%–71%.[3] Alte date indică o prevalență a infecției cu VHB de 84,6% dintre care 50% cu AgHBs pozitiv la copii HIV pozitivi.[9]

Rolul VHB în inducerea hepatopatiilor cronice la copii a fost studiat și de autorii români, hepatitele cronice produse de VHB reprezentând 64 - 100% din cazurile studiate.[7]

S-au făcut și screeninguri pentru AgHBs în colectivități închise de copii.[10]

Am comparat datele noastre cu un studiu făcut în Clinica de Pediatrie I Cluj în cadrul căruia s-au investigat 174 copii cu hepatită cronică virală B internați în anii 1990-1995, 86 băieți și 68 fete cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 16 ani. Markerii virali au fost aceeași ca și ai noștri, determinarea făcându-se prin metodă imunoenzimatică ELISA. Din rezultate reiese că toate cele 174 seruri testate pentru AgHBs au fost pozitive inclusiv la testul de confirmare. AgHBe a fost pozitiv la 85 pacienți (77%), negativ la 22 (20%) și neinterpretabil la 3 copii, ceea ce pledează pentru existența multiplicării virale la majoritatea copiilor din lotul studiat.

Markerul cel mai sensibil s-a dovedit a fi AcHBc[11] care apare în mod regulat pozitiv atât în faza de replicare virală activă cât și în cea de integrare, dar și în cea mai mare parte în faza de eliminare.

Infecția trecută prin faza de eliminare virală e semnalată prin apariția AcHBe și AcHBs. După literatură, cel mai sensibil marker pentru eliminarea virală e reprezentat de AcHBe. La lotul studiat, în toate cazurile aflate în faza de eliminare virală au apărut AcHBs iar AcHBc au fost prezenți numai în două cazuri.

Seropozitivitatea AgHBs, AcHBc și AcHBe cu seronegativitatea markerilor de activitate virală indică faptul că infecția cu HBV se află în faza de integrare, genomul viral e integrat în nucleul hepatocitelor gazdei, care e răspunzător de apariția AgHBs în continuare, dar fără replicare virală activă. În faza de integrare țesutul hepatic seamănă cu cel al hepatitelor cronice autoimune cu infiltrație inflamatoare.

Bolnavii de hepatită cronică cu HBV aflați în faza de integrare virală prezintă riscul apariției cancerului hepatic primar.[12] În etiologia cancerului hepatic primar la adulți sunt implicați numeroși factori ca: alcoolismul cronic, malnutriția, paraziții cu tropism hepatic, unele substanțe chimice toxice industriale, conservanți, coloranți, aflatoxine, anticoncepționale și în primul rând infecții cu virusuri hepatitice.[13]

În sprijinul acestei din urmă etiologii, în ultimii ani s-au strâns numeroase dovezi, relațiile de cauzalitate dintre infecția cu virusul hepatitei tip B și cancerul hepatic primitiv fiind sprijinite pe o serie de observații epidemiologice și virusologice ca :

- suprapunerea unor arii geografice cu frecvență maximă a portajului cronic de antigen HBs cu arii de maximă morbiditate prin cancer primar hepatic și ciroză hepatică;
- frecvență relativ mare a antigenului HBs în serul pacienților cu cancer hepatic primar în comparație cu neoplasmele cu alte localizări;
- frecvența formei icterice a hepatitelor virale în antecedentele pacienților cu cancer hepatic primar;
- posibilitatea integrării ADN-ului VHB în genomul hepatocitelor sau în culturile celulare de la bolnavi.[12]

Seropozitivitatea pentru AgHBs, AcHBc și AgHBe indică fază de replicare virală activă.

Referitor la infecțiile hepatitice duble, procentul infecțiilor VHB+VHD de 24,4% este superior celui găsit de alți autori: 10,2%,[14] respectiv 7%.[15] Același fenomen a fost remarcat și pentru infecția VHB+VHC, unde datele noastre de 10% sunt superioare procentului de 7,9% găsit tot de Drăgan.[15]

Deoarece modalitatea cea mai frecventă de transmitere a infecției cu VHB este cea sanguină, aceeași modalitate de transmitere ca pentru virusul imunodeficienței umane, s-au făcut și studii de cercetare paralelă a infecție cu HBV și HIV.[15,16]

În studiile noastre nici un copil infectat cu HBV nu a prezentat infecție concomitentă cu HIV.

CONCLUZII

Din studiile noastre reiese că în lotul de copii cercetați există o prevalență de 78% a infecției cu virusul HBV.

Calculând procentajul la întregul eșantion, 19% se află în faza de replicare virală activă, 47% în faza de integrare virală, 13% în faza de eliminare virală și numai 21% din cazuri nu au suferit o infecție cu HBV.

Infecțiile hepatitice duble au apărut în 34,2% iar cele triple în 18,5%. Infecțiile multiple au contribuit esențial la apariția hepatitelor cronice.

Aceste rezultate subliniază importanța aplicabilității practice a determinării markerilor virali, deoarece de stabilirea etiologiei hepatitelor cronice depinde conduita terapeutică și profilactică corectă.[14]

BIBLIOGRAFIE

1 Schaff Zsuzsa - *A virushepatitis és a hepatitis virusok morfológiaja*; Orvosi hetilap; 1992; 131:3 - 6

2 Dalmi L, Weisz Gy, Kovács Judit - *Akut virushepatitisek: pathogenesis és klinikai manifesztációk;* Orvosi hetilap 1992; 131:6 - 9

3 Horváth G, Tolvaj Gy, Dávid K - *A részletes hepatitis B virus marker vizsgálatok jelentősége idult májbetegségekben*; Orvosi hetilap; 1992; 131:9 -13

4 Hollós I - *A non - A, non - B virushepatitis diagnosztikájának fejlodése*; Orvosi hetilap; 1992; 131:13-16

5 Uchaikin VF, Kaganov BS, Levina EI, et al - *Current etiological structure of acut viral hepatitis in children*; Pediatria, 1991:8-13

6 David Xr, Blanc P, Pageaux GP, et al - *Familiál transmission of hepatitis C virus* - Gastroenterol Clin Biol, 1995; 19:150-155

7 Molnár G, Popa Sanda, Jebeleanu Lucia, Damian Carmen - *Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusurile hepatitelor în anamneza epidemiologică a populației*, Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia, 1994; 39:141-149

8 Vegnente A, Iorio R, Guida S, Cimmino L - *Chronicity rate of hepatitis B virus infection in the families of 60 hepatitis B surface antigen positive chronic carrier children: role of horizontal transmission*. Eur J Pediatr 1992; 15:188-191

9 Drăgan Madelena, Angelescu M, State Monica, Cărciumaru B - *Incidența infecției cronice persistente cu VHC la copii VIH pozitivi*, Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, 27–28 oct. 1994, Timișoara

10 Moldovan L, Farcas G, Grosu M, Birt M - *HBsAg carriers-a study performed on a closed collective of 0-to 3-year-old children; Pediatrie*, 1990; 39:157-163

11 Manasia Rodica, Grigorescu-Sido Paula, Grigorescu M, et al - *Valoarea unor markeri de replicare virală pentru conduita terapeutică în hepatita cronică virală B la copil.* Sibiul Medical, 1996; 6:20-25

12 Olga Zavate, Ivan A, Ionescu Tr, et al - *Unele aspecte epidemiologice privind relația dintre hepatita virală și cancerul hepatic primar.* Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia, 1993; 39:72-74

13 Esquivel OC, Gutierez Carolina, Cox KL, et al - *Hepatocellular Carcinoma and Liver Cell Dysplasia in Children With Chronic Liver Disease*, J Pediat Surg, 1994; 29:1465-1469

14 Simedrea I,Sabău I, Natalia Rosiu, Prodan M - *Importanța markerilor virusali în hepatitele cronice la copii.* Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, 27–28 oct. 1994; Timișoara

15 Drăgan Madelena, Angelescu M, State Monica, Cărciumaru B - *Studiul comparativ al infecției cu VHC la copii imunocompetenți și infectați HIV.* Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, 27–28 oct. 1994; Timișoara

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ GEORGE EMIL PALADE

Rolul transmiterii mamă-copil a virusurilor hepatitice B,C,D în inducerea infecției cronice la copil

Terza Livia, Molnár Gábor, Lucia Jebelean

Această lucrare are ca obiectiv studierea modului de transmitere perinatală a infecției cu VHB , modalitate relativ frecventă de transmitere a acestei infecții. Materialul de studiu a fost reprezentat de 27 din cei 70 de copii bolnavi de hepatită cronică urmăriți în Spitalul orășenesc Târgu Secuiesc în perioada 1986-1996 la care am reușit să mobilizăm mamele pentru determinarea markerilor virali. Metoda de studiu e reprezentată de determinarea markerilor virali prin metoda imuno-enzimatică ELISA. Din rezultatele noastre reiese că 63% (17 cazuri) din aceste mame au suferit sau suferă și în prezent de infecție cu VHB. Din studiile noastre reiese necesitatea efectuării screeningului pentru AgHBs la toate femeile gravide, dacă femeia gravidă e purtătoare de AgHBs, nou-născutul trebuie să beneficieze de imunizare pasivă și activă; screeningul întregii familii pentru AgHBs în caz că femeia gravidă prezintă infecție cronică HBV; imunizarea activă a tuturor nou-născuților.

Cuvinte cheie: transmitere perinatală, hepatită cronică, markeri virali

The object of this paper is to study the ways of vertical transmission of the HBV infection. The investigations were made on 27 of the 70 children diagnosed with chronic hepatitis at Tg. Secuiesc Pediatric Hospital from 1986 to 1996 , whose mothers agreed on the determination of viral markers. We used the ELISA immuno-enzym method for the determination of the viral markers. The results of these tests showed that 63% (17 cases)of the mothers suffered or are still suffering from HBV infection.From our investigations we may conclude that screening for HBsAg must be done on all pregnant women; if the pregnant woman is HBsAg carrier the infant must be treated by active and passive immunisation; screening for HBsAg of all the family must be done if the pregnant woman presents HBV chronic infection; all newborn babies must be actively immunized.

Key words: vertical transmission, chronic hepatitis, viral markers

Infecțiile produse de virusurile hepatitice B, C și D au unele trăsături comune ca de exemplu posibilitatea de transmitere a virusurilor de la mame la copii, respectiv posibilitatea de evoluție persistentă (cronică) a infecției.

Corelația dintre cele două elemente menționate devine evidentă mai ales în cazul infecției cu VHB.

Transmiterea perinatală a VHB are importanță nu numai în contaminarea copiilor (până la 95-98% din copiii mamelor AgHBs pozitive și AgHBe pozitive din zonele endemice pentru infecția VHB se infectează), dar și în evoluția ulterioară a infecției transmisă la copii.

Cu cât infecția are loc la o vârstă mai mică, la naștere sau postnatal precoce, cu atât riscul de evoluție spre o infecție cronică (persistentă) este mai mare.[1]

Infecțiile produse de VHC și VHD se transmit de la mamă la copil în procente mult mai mici decât cele produse de VHB; astfel, transmiterea VHC prin această modalitate este apreciată la sub 4%, dar implicațiile și amploarea acestei modalități de contaminare rămân de evaluat în viitor.[2]

Transmiterea perinatală a VHD nu este total elucidată, dar probabil ea are loc în aceleași circumstanțe care condiționează și transmiterea perinatală a VHB.[3]

Studiul de față și-a propus să evalueze rolul transmiterii perinatale (verticale) a VHB, VHC, VHD în inducerea infecției cronice la copiii contaminați din zona Târgu - Secuiesc.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul de față este un studiu serologic retrospectiv în care, plecând de la copii cu infecție hepatică cronică, au fost investigate mamele, pentru a evalua eventuala posibilitate a acestora de a fi infectat copiii.

Numai 27 de cupluri mamă-copil au putut fi testate, cu toate că am avut în observație 70 de copii cu infecție hepatitică cronică.

Cele 27 de cupluri mamă-copil au fost testate pentru urmărirea markerilor: AcHBc, AgHBs,

Spitalul Orășenesc Târgu - Secuiesc, Secția Pediatrie
Centrul Medical de Servicii de Sănătate și Conducere, Cluj
Primit la redacție: 05.06.1997
Adresa pentru corespondență: Terza Livia, str. Petőfi Sándor, nr. 26, bl. 47, ap.3 Târgu-Secuiesc, 4050 Covasna

AcHBe, AgHBe, AcHCV și AcHDV folosind metoda imuno-enzimatică ELISA (Sanofi Diagnostic Pasteur).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din cele 27 mame investigate, 22 (81,4%) au fost infectate cu cel puțin unul din virusurile testate (Figura 1), 62,9% cu VHB, 18,5% cu VHC, 18,5% neavând evidențe de infecție (Tabelul I).

Figura 1. Ponderea infecțiilor hepatitice B, C, D la mame

Tabelul I. Infecția produsă de virusurile hepatitice la mame

Infecție cu	Cazuri pozitive
VHB	17/27 (62,9%)
VHC	5/27 (18,5%)
VHD	0
Negative	5/27 (18,5%)

Din cele 17 mame infectate cu VHB, 14 au fost etichetate la momentul testării ca având infecție B persistentă (7 fiind în faza de eliminare virală și 7 în faza de replicare virală intensă), iar 3 ca având infecție anterioară soldată cu imunitate (Tabelul II).

Tabelul II. Markerii serici ai VHB la mame

Markerii VHB	Mame pozitive
AcHBc	1 (5,8%)
AcHBc + AcHBe	4 (23,5%)
AcHBc + AgHBs + AcHBe	2 (11,7%)
AcHBc + AcHBs	2 (11,7%)
AcHBc + AcHBe + AcHBs	1 (5,8%)
AcHBc + AgHBs + AgHBc	7 (41,1%)

Din rezultatele noastre reiese că 63% din mamele la care am efectuat determinarea markerilor virali au suferit infecție hepatică cu VHB.

Deoarece din anamneză nu avem date concrete în legătură cu debutul bolii hepatice cronice

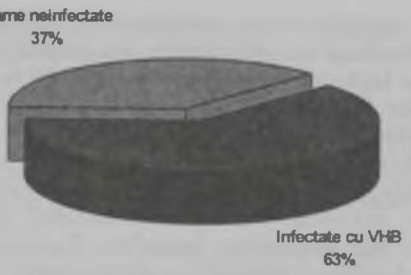


Figura 2. Infecția cu VHB a mamelor copiilor din loturile studiate

la mamă nu putem preciza sigur dacă infecția la mamă s-a produs înainte sau după nașterea copilului, dacă această infecție s-a produs pe cale perinatală sau orizontală coabitar-familial.

Subliniem faptul că în familiile copiilor din lotul studiat, exceptând 4 cazuri, nu se respectă regulile elementare de igienă corporală, nu se asigură alimentația normocalorică bogată în principii nutritive și vitamine.

Mamele nu prezintă simptomatologie clinică specifică bolii hepatice cronice și, cu toate insistențele noastre, numai 3 mame ale copiilor din primul lot s-au prezentat pentru efectuarea examinărilor paraclinice, cu care ocazie transaminazele prezentau valori ridicate. Nici aceste persoane nu s-au prezentat pentru investigații complementare mai laborioase (puncție biopsie hepatică, etc.) nerecunoscând faptul că ar fi bolnave.

În legătură cu transmisia mamă–copil a HBV, în literatură se constată că mamele care au avut hepatită acută la vârstele precoce ale sarcinii nu dau naștere la copii care dezvoltă antigenemie cronică. Acest fapt este explicat de transmisia transplacentară de AcHBs care previn transmisia și proliferarea virusului.

Situația este alta dacă mama face hepatită virală B în ultimul trimestru de sarcină. 67-70 % din copiii acestor mame devin purtători de AgHBs în perioada imediat următoare (1-3 luni). Transmiterea virusului se face transplacentar, în timpul delivrenței (se pare că este momentul cel mai implicat) sau imediat postnatal.

Transmiterea AgHBs la copil poate avea 3 tipuri de consecințe:

- dezvoltarea unei hepatite cronice clinice sau subclinice, caracterizată prin antigenemie persistentă, hepatomegalie, creșterea transaminazelor, etc;
- după o incubație medie de 103 zile, sugarul prezintă o hepatită acută icterigenă caracterizată prin antigenemie tranzitorie, urmată după 4-6 luni de apariția de AcHBs și vindecare clinică și biologică;

- sugarul devine purtător de AgHBs fără modificări clinice, biochimice sau imunologice.

În legătură cu persistența AgHBs la sugar, opiniile autorilor nu sunt unitare. Unii consideră că sugarul are tendința să devină purtător de AgHBs pentru că dezvoltă toleranță imunologică față de virusul astfel transmis într-o perioadă în care mecanismul apărării imune este incomplet dezvoltat. Este subliniat rolul AgHBe al gravidei în transmiterea mamă–copil a infecției hepatitice.[5]

Studiul efectuat de Woodruff[6] pe gravide a evidențiat prezența AgHBe în 2% a cazurilor, în timp ce Bălan[7], la aceeași categorie de persoane, nu a evidențiat prezența AgHBe; în schimb 31,7% dețineau AcHBe.

Transmiterea perinatală a VHB este estimată de unii autori la 1,4%,[8] iar de alții la 7,3%.[9]

La adulți infecția cu HBV se soldează aproximativ în 5-10 % a cazurilor cu trecerea în cronicitate. La nou-născuți și sugari, această infecție se cronicizează în până la 90 % a cazurilor. Aproximativ la 25 % din aceste cazuri infectate se observă evoluția gravă spre ciroză și cancer hepatic.

Deoarece rata cronicizării hepatitei virale cu AgHBs este crescută la sugarii care dobândesc infecția în timpul perioadei perinatale (60 %) și mică la adolescenți și adulți, se impune necesitatea aplicării tratamentului profilactic a infecției HBV la nou-născuți.

Astfel, trebuie să se efectueze în mod obligatoriu determinarea markerilor virali HBV la toate femeile gravide. În cazul în care femeia gravidă este infectată cu HBV este necesară:

-o anamneză amănunțită pentru precizarea modalității de transmitere a infecției la mamă,

-screeningul persoanelor din familie (soți, copii) și vaccinarea acestora contra hepatitei B,

-imunizarea pasivă a nou-născuților cu 0,5 ml HBIG, în primele 12 ore după naștere, imunizarea activă cu vaccin Engerix (de asemenea în primele 12 ore).

În cazul în care nu s-a efectuat determinarea AgHBs la mamă, nou-născutul trebuie să beneficieze în primele 12 ore de la naștere de imunizare activă, în aceleași doze ca pentru mamele pozitive. Dacă mama se dovedește a fi pozitivă, nou-născutul trebuie să beneficieze și de imunizare pasivă.

- vaccinarea activă a tuturor nou-născuților.

Nou-născuții care provin din mame AgHBs pozitive și care au beneficiat de imunoprofilaxie pasivă-activă pot fi alăptați, însă laptele de mamă al femeilor AgHBs pozitive nu este permis pentru alimentația altor sugari nici în maternitate, nici în afara acesteia.

„Programul național de imunizări 1995-2000", elaborat de Ministerul Sănătății la București în 1995 precizează: „În conformitate cu recomandările OMS, vaccinarea împotriva hepatitei B trebuie introdusă în Programul Extins de Vaccinare începând cu anul 1995 în țările cu o prevalență a portajului de HBV de peste 8% în populația generală și în toate țările până în anul 1997. Obiectivul de sănătate publică pentru utilizarea în profilaxie a vaccinului împotriva hepatitei B este reducerea mortalității precoce prin hepatocarcinom primar și hepatopatii cronice datorate infecției cu virusul hepatitei B. Vaccinul contra hepatitei B este primul vaccin contra cancerului aplicat la nivel populațional."[10]

Începând cu anul 1995 Ministerul Sănătății a aprobat trecerea la controlul programat al infecției cu virusul hepatitei B prin vaccinarea nou-născuților și a cadrelor sanitare cu risc.

Corelând evenimentele serologice ale infecțiilor cu VHB, VHC, VHD ale mamelor cu cele ale copiilor am constatat (Tabelul III):

-pentru infecția cu VHB, numai 14 din cele 17 mame ar fi putut contamina copiii, trei dintre ele fiind imune. Această interpretare o facem sub rezerva că statusul serologic al mamei găsit de noi la examinare a fost același cu cel din momentul nașterii,

-infecția cu VHC s-a transmis eventual în 3 cazuri; restul de 4 copii cu evidențe serice de AcVHC eventual s-au contaminat postpartum și nu de la mame care au fost negative pentru acest marker,

-pentru infecția cu VHD, situația evenimentelor serologice ne permite să afirmăm că infecția VHB+VHD a apărut la 6 copii, fără ca mamele să fie AcVHD pozitive. În consecință, considerăm că momentul infectant cu VHD a apărut după naștere (probabil parenteral), realizând aspectul de suprainfecție delta la purtători cronici de VHB. De altfel este recunoscut rolul VHD în cronicizarea infecției în asemenea situații.[4]

Tabelul III. Corelația dintre infecțiile cauzate de virusurile hepatitice B, C, D

Evidențe serice de infecție cu:	VHB	VHC	VHD
mame și copii	16/27 (59,2%)	3/27 (11,1%)	0
numai copii	6/27 (22,2%)	4/27 (14,8%)	6/27 (22,2%)
numai mame	1/27 (3,7%)	2/27 (7,4%)	0

CONCLUZII

În consecință, în studiul nostru corelația dintre transmiterea perinatală și evoluția cronică a

infecției la copii este evidentă pentru infecția cauzată de VHB și într-o proporție mai mică și pentru infecția cu VHC.

Cu toate că infecțiile VHD evoluează preponderent cronic, nu am constatat o legătură directă între transmiterea mamă-copil a acestui virus și evoluția persistentă a infecției la copii, infecția delta fiind găsită numai la copii.

De aici reiese necesitatea efectuării de:

-screening pentru AgHBs la toate femeile gravide,

-dacă femeia gravidă e purtătoare de AgHBs nou-născutul trebuie să beneficieze de imunizare pasivă și activă,

-screeningul întregii familii pentru AgHBs în caz că femeia gravidă prezintă infecție cronică HBV,

-imunizarea activă a tuturor nou-născuților.

BIBLIOGRAFIE

1 Hyams KC - *Risk of chronicity following hepatitis B virus infection: a review* Clin Infect Dis, 1995; 20:992–1000

2 Mansell CJ, Locarnini SA - *Epidemiology of hepatitis C*, East Semin Liver Dis, 1995, 2: 127–234

3 Navascues CA, Rodriguez M, Sotorrio NG, et al - *Epidemiology of hepatitis D virus infection: changes in the last 14 years*. J Hepatol, 1995; 90:1981–1984

4 Rizzetto M - *The natural history of chronic viral type B and D hepatitis*, in Acute and chronic disease, ed Schmid R, Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, 1996; 27–34

5 Hsu HY, Chang MH, Lee CY - *Spontaneous loss of HBs Ag in children with hepatitis B virus infection*. Hepatology, 13:382–386

6 Woodruff BA, Popovici F, Beldescu N - *Hepatitis virus infection among pregnant women in Northeasten Romania*, Int J Epidemiol, 1993; 22:923–926

7 Bălan A, Nedelcu N - *Prevalența markerilor hepatitelor virale în populația* generală, în Evoluția principalelor boli transmisibile în anul 1994, Seria Sinteze, 1995; 65–75

8 Molnar GB, Popa S, Jebeleanu L, Damian C - *Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusurile hepatitice în anamneza epidemiologică a populației* Bacteriologie, Virusologie, Parazitologie, Epidemiologie, 1994; 39:141–150

9 Sabău M - *Transmission of HBV infection healthy HBs Ag positive mothers and neonatal hepatitis*. Eur Rev Med–Pharm Sci, 1982; 4:9–12

10 Ministerul Sănătății, Inspectoratul de Poliție Sanitară si Medicină Preventivă al Municipiului București - *Buletin Informativ*, Seria II-a, Ed Trefla SRL

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ GEORGE EMIL PALADE 19 25

Încărcătura bacteriană a mediului de spital în unele unități sanitare din Târgu-Mureș

Felicia Toma[1], Florin Brezan[2], Nicoleta Pătrulescu[2]

Infecțiile nozocomiale reprezintă o cauză a creșterii morbidității și a mortalității în unități sanitare. Scopul acestui studiu a fost acela de a aprecia gradul de contaminare bacteriană a mediului din unități sanitare cu profil chirurgical, de pediatrie și de oncologie. Prelucrarea bacteriologică a 183 de probe a arătat că standardele admise au fost depășite de 73,3% din probele de aeromicroflorâ, 62,3% din cele recoltate de pe suprafețe și de 80% din probele de pe inventarul moale. Sterilizarea se face corect dar condițiile de menținere a sterilității sunt deficitare. S-au izolat specii bacteriene nepatogene (Bacillus spp., Neisseria spp., Citrobacter amalonicus), condiționat patogene (Staphylococcus epidermidis, E.coli, Klebsiella spp.) și patogene (Staphylococcus aureus).

Cuvinte cheie: infecții nozocomiale, aeromicroflorâ, contaminare suprafețe, sterilitate

Nosocomial infections represent the cause of increased hospital morbidity and mortality. The aim of this study was to evaluate the hospital environmental contamination in surgical, pediatric and oncological units. The bacteriological study of 183 samples revealed the exceeding of the standard requirements, as follows: 73,3% of the air samples, 62,3% of the surfaces samples and 80% of the laundry samples. The errors lay not in sterilization techniques, but in maintaining the sterility of the instruments and materials. There were found commensal species (Bacillus spp., Neisseria spp., Citrobacter amalonicus), opportunistic pathogens (Staphylococcus epidermidis, E.coli, Klebsiella spp.) and a primary pathogen (Staphylococcus aureus) one.

Key words: nosocomial infection, hospital environmental contamination

În literatura mondială medicală au reapărut probleme ce păreau date uitării odată cu apariția chimio- și antibioterapiei: contactarea de infecții în timpul spitalizării. Infecția absentă în momentul internării, care apare după 72 de ore de la internare este definită ca infecție nozocomială. Conform literaturii de specialitate, în ultimele decenii numărul infecțiilor nozocomiale este în continuă creștere,[1,2,5,7,8] în special cele cauzate de germeni condiționat patogeni, multirezistenți la antibiotice și chimioterapice.[3,4,6,9,10]

În prevenirea și combaterea infecțiilor nozocomiale au importanță deosebită metodele de laborator, în special cele microbiologice, care asigură depistarea surselor epidemiogene, a căilor de propagare și asigură date prețioase referitoare la agenții patogeni.

Pornind de la aceste constatări, ne-am propus ca în prezenta lucrare să abordăm următoarele probleme:

-determinarea gradului de impurificare a aerului din diferite încăperi ale unităților sanitare investigate;

-stabilirea gradului de contaminare a suprafețelor, obiectelor și materialelor;

-controlul sterilizării și al sterilității.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au recoltat un număr de 183 probe de la clinici cu profil chirurgical, de pediatrie și de oncologie: 77 probe de sterilitate și sterilizare, 91 probe de pe suprafețe și 15 probe de aeromicroflorâ. Probele au fost prelucrate bacteriologic conform normelor cuprinse în Ordinul MS 984/1994.* Identificarea tulpinilor bacteriene izolate a fost efectuată pe baza caracterelor morfotinctoriale, de cultură și biochimice.

REZULTATE

Rezultatele controlului sterilizării și al sterilității atestă faptul că sterilizarea este efectuată corect. În privința menținerii sterilității, 10,3% din probele recoltate au fost nesterile. S-au izolat doar bacterii nepatogene: Bacillus spp., Citrobacter amalonicus, Neisseria spp., sau condiționat patogene: Staphylococcus epidermidis. Procentul cel mai mare de probe pozitive a provenit de pe spatule (42,8%) și de pe pense (40%).

Cercetarea densității florei microbiene a mediului ambiental a relevat un procent de 73,3%

[1]Disciplina de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu - Mureș
[2]Studenți anul VI mg, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 21.04.1997
Adresa pentru corespondență: Felicia Toma, Disciplina de Microbiologie, UMF Târgu - Mureș

Tabelul I. Aeromicroflora de spital

Locul recoltării	Nr. probe	Probe peste standard		Număr tulpini izolate						
		Nr.	%	Bacillus spp.	S.epidermidis	Serratia	E.coli	Klebsiella spp.	S.aureus	Total tulpini
Sală tratament	5	4	80	3	2	4	1	2	1	13
Ambulanță	2	2	100	2	2	2	0	3	1	10
Sală operație	3	0	0	1	1	0	0	0	0	2
Salon	5	5	100	5	3	2	2	2	2	16
TOTAL	15	11		11	8	8	3	7	4	41
%			73,3	35,4	25,8	25,8	9,6	22,5	12,9	100

Tabelul 2. Încărcătura bacteriană a suprafețelor și inventarului moale

Materialul de pe care s-a recoltat	Nr. probe	Probe peste standard		Germeni izolați
INVENTAR MOALE				
Scutece curate	6	4	66,6	S.aureus, E.coli
Cearceaf	10	7	70	S.aureus, S.epidermidis, Klebsiella spp.
Pătură	20	15	75	S.aureus, SCN hemolitici, Citrobacter amalonicus, Klebsiella spp., Enterobacter spp., E.coli
Saltea	20	10	50	S.aureus, E.coli, Enterobacter spp.
Halat de protecție	5	2	40	Streptococcus faecalis, E.coli
Total	61	38	62,2	
SUPRAFEȚE				
Masă	5	5	100	S.epidermidis, Bacillus spp.
Pervaz	5	5	100	Streptococcus pneumoniae, Bacillus spp., Serratia
Perete	5	1	20	Corynebacterium xerosis
Chiuvetă	5	3	60	S.faecalis, S.epidermidis, E.coli, Bacillus spp.
Clanță	5	5	100	S.aureus, S.epidermidis, Bacillus spp.
Noptieră	5	5	100	E.coli, Candida spp., Serratia, Bacillus spp.
Total	30	24	80	
TOTAL GENERAL	91	62	68,1	

probe peste standard, cel mai poluat fiind aerul din ambulanță, saloane, urmat de cel din sălile de tratament (Tabelul I). S-au izolat și tulpini patogene: Klebsiella spp., Staphylococcus aureus.

Aeromicroflora bogată din mediul de spital se reflectă și în încărcătura bacteriană mare a suprafețelor și inventarului moale (Tabelul II). Au fost înregistrate 62,29% probe peste standard pentru inventarul moale și 80% pentru diferite suprafețe. Cele mai contaminate au fost suprafețele cu care bolnavul vine cel mai des în contact: noptiera, masa, clanța, pervazul geamului, marginea patului, cearceafurile. S-au izolat și germeni patogeni: Staphylococcus aureus de pe 6 probe (2 scutece curate, 2 cearceafuri, 1 pătură, 1 saltea).

CONCLUZII

Gradul mare de contaminare al aerului, mai ales în sălile de ambulanță și tratament, corelat cu încărcătura bacteriană mare a suprafețelor atrage atenția asupra necesității de a institui măsuri riguroase de igienă pentru reducerea numărului de germeni circulanți în spital.

Probele bacteriologice și chimice efectuate în scopul aprecierii modului de funcționare al autoclavelor au fost corespunzătoare.

Indicele de contaminare a instrumentarului steril atrage atenția asupra modului necorespunzător de păstrare a acestuia. Am găsit casolete cu spatule cu prescripția "steril" neacoperite, ceea ce determină contaminarea lor cu flora bacteriană din aerul încăperii respective.

BIBLIOGRAFIE

1 Bennet JV, Brachman PhS - *Hospital infections*, Little Brown and Company, Boston, 1979

2 Bérgogne Bérézin E - *Les infections nosocomiales: nouveau agents, incidence, prevention*; Presse Med, 1995; 24:89-97

3 Bergner Eva, Pop Ştefania - *Aspecte noi în etiologia infecţioasă*; Viaţa Medicală, 1971; 18:999-1004
4 Duca Eugenia, Buiuc D - *Bacterii potenţial patogene*; Rev Med Chir Iaşi, 1970; 3:767-777
5 D'Errico MM, Romano R, Orasa OM - *Evaluation of the desinfectants used in several Neopolitan Hospital*; Ann Ig, 1989; 1:569-576
6 Harle A - *The importance of nosocomial infections from patients and socio-political representetatives*; Z Orthop, 1989; 127:463-466
7 Nancy BC, Shell RS - *Nosocomial infections in american family physician*; Ed Copyright, London, 1987
8 Sanders PJ - *Preventing hospital acquired urinary and respiratory infection*; BMJ, 1995; 1310:1452-1453
9 Teodorovici GR, Bercovici C, Virginia Zvoristeanu - *Aspecte epidemiologice în infecţiile de spital produse de bacterii cu patogenitate condiţionată*; Microbiol Prazitol Epidemiol, 1972; 17:31-38
10 Teodorovici GR, Bercovici C, Virginia Zvoristeanu - *Epidemiologia şi profilaxia infecţiilor cu bacterii potenţial patogene*; Rev Med Chir Iaşi, 1970; 3:777-783
11 * Ordinul M.S. 894/1994

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Probleme de diagnostic microscopic și clasificare a tumorilor de timus

Mihai Turcu, George Simu, Sanda Achim

Examenul microscopic a 24 de piese operatoare îndepărtate cu diagnosticul de tumoare de timus a pus de fapt în evidență în 14 cazuri existența unui proces neoplazic. În conformitate cu criteriile lui Marchevski și Kaneko au fost întâlnite 6 tumori epiteliale printre care un timom invaziv și un carcinom sarcomatoid și 7 limfoame, în majoritatea lor Hodgkin (5) dar și un limfom limfoblastic și un limfom cu celule mari. A fost observat și un timolipom. În 10 cazuri s-au întâlnit leziuni hiperplazice, mai rar chiar atrofia organului. Rezultatele subliniază importanța examenului microscopic, inclusiv imunohistochimic, în modificările de imagine ale timusului.

Cuvinte cheie: hiperplazie timică, tumori timice, timoame

The examination of 24 operatory pieces removed with the diagnostic of tymic tumor have put in evidence a neoplastic process in 14 cases. According to the criteria of Marchevski and Kaneko, 7 epithelial tumors, including an invasive thymoma and a sarcomatoid carcinoma, as well as7 lymphoma, predominantly Hodgkin (5) and also one lymphoblastic and one large cells lymphoma were found out. A thymolipoma has been observed, as well. In 10 cases hyperplastic changes, sometimes even atrophia of the organ have been observed. The results emphasize the importance of microscopic, inclusively imunohistochemical examinations in the cases of imagistic changes of the thymus.

Key words: thymus hyperplasias, thymic tumors, thymomas

Tumorile de timus sunt tumori rare dar nu excepționale, întâlnindu-se în proporție de un caz la 10-20000 de internări într-un mare spital clinic (Namba et al, 1978). Diagnosticul lor a devenit mai frecvent în urma marilor progrese realizate în ultimul timp de metodele imagistice. Prezența lor este semnalată și de alte boli: 10% din cazurile de miastenie gravă sunt asociate cu timomul (Willins at al, 1966), dar tumorile timusului pot fi însoțite și de alte boli, de obicei caracterizate prin tulburări de imunitate, cum sunt lupusul eritematos, dermatomiozita, sclerodermia, reumatismul cronic, sindromul Sjögren și diferite forme de imunodeficiențe (Rosai, 1996).

Clasificarea microscopică a tumorilor timusului a fost mult timp o problemă delicată din cauza lipsei unor cunoștințe exacte asupra histogenezei organului. Primele clasificări, în special cele ale lui Lattes (1962) au fost supuse ulterior anumitor modificări care au arătat că tumoarea caracteristică timusului, timomul, se formează exclusiv pe seama proliferării epiteliului timic iar limfocitele pe care le conține și care uneori îi atribuie calificativul de limfocitar sunt doar celule persistente din populația limfocitară normală a organului. Din timus pot pleca însă și tumori neuroembrionare, tumori cu celule germinale, limfoame maligne și tumori mezenchimatoase.

Tumorile timusului apar de obicei în mediastinul anterosuperior, rar în cel posterior, excepțional extramediastinal (plamân, cavitate pleurală) sau chiar extratoracic (regiunea cervicală, glanda tiroidă).

Studiul a 24 de cazuri interpretate clinic ca tumori de timus, dintre care 22 sub formă de piese operatoare, ne-a determinat să precizăm criteriile care impun un anumit diagnostic microscopic, care are o importanță capitală în formularea unui prognostic realist și în alegerea celei mai potrivite conduite terapeutice.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a studiat aspectul macroscopic și microscopic a 24 de piese operatoare trimise laboratorului nostru cu diagnosticul de tumoare timică. După consemnarea aspectului macroscopic, care a insistat în special asupra integrității capsulei, examenul microscopic a fost efectuat pe multiple piese recoltate din fiecare caz, unele de la nivelul capsulei tumorale. Piesele, incluse în parafină, au fost secționate și colorate cu metode convenționale. În câteva cazuri s-au executat examinări imunohistochimice, urmărind identificarea citocheratinei și a naturii populațiilor de celule limfoide.

Disciplina de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș
Primit la redacție: 25.07.1997
Adresa pentru corespondență: Mihai Turcu, Disciplina de Morfopatologie, U.M.F. Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

Pentru clasificarea tumorilor de timus s-au utilizat criteriile lui Marchevski şi Kaneko (1984) care utilizează următoarea schemă:

Tumori ale epiteliului timic

Benigne:

Timoame încapsulate:
- Epiteliale
- Limfocitare
- Mixte

Maligne:

Timoame invazive:
- Epiteliale
- Limfocitare
- Mixte

Carcinoame timice
- Spinocelulare
- Limfoepiteliomatoase
- Bazaloide
- Mucoepidermoide
- Sarcomatoide
- Cu celule clare
- Nediferenţiate

Tumori de origine neuroendocrină

Carcinoide
Carcinoame cu celule mici

Tumori cu celule germinale

Seminoame
Carcinoame embrionare
Tumori de sinus endodermic
Teratoame -benigne
-maligne
Coriocarcinoame
Forme combinate

Tabelul I. Caractere anatomo-clinice ale pieselor examinate

Nr. crt	Vârsta	Sex	Diagnostic clinic	Diagnostic histologic
			LEZIUNI NETUMORALE	
1.	7 ani	F.	Chist paratiroidian sau chist din glanda salivară submandibulară	Chist bronhiogen conţinând insule de ţesut timic. Reacţie inflamatoare gigantocelulară.
2.	12 ani	F.	Tumoare mediastinală	Timus persistent (fără modificări în sensul unei neoplazii)
3.	19 ani	F.	Timom	Hiperplazie foliculară cu centri germinali pe fond de involuţie timică
4.	21 ani	F.	Timom	Timus pe cale de involuţie cu zone de hiperplazie limfatică cu schiţare de centri germinali
5.	21 ani	F.	Timom	Hiperplazie foliculară
6.	30 ani	F.	Timom	Timus hiperplazic cu schiţare de foliculi limfatici cu centri germinali
7.	31 ani	F.	Tumoare mediastinală	Timus involuat cu o moderată hiperplazie de foliculi limfatici
8.	34 ani	F.	Timom	Timus cu hiperplazie de foliculi limfatici cu centri germinali hiperplazici şi zone de celule reticulare
9.	41 ani	F.	Timom	Timus atrofic cu distrofie adipoasă
10.	42 ani	F.	Timom	Hiperplazia ţesutului timic
			LEZIUNI TUMORALE	
1.	9 luni	M.	Tumoare mediastinală	Boală Hodgkin. Scleroză nodulară
2.	4 ani	M.	Tumoare timică	Limfom limfoblastic
3.	10 ani	M.	Limfom malign	Limfom Hodgkin. Celularitate mixtă
4.	13 ani	M.	Tumoare timică	Carcinom sarcomatoid
5.	18 ani	M.	Tumoare mediastinală	Boală Hodgkin. Scleroză nodulară
6.	22 ani	F.	Miastenia gravis	Timom limfocitar
7.	23 ani	F.	Neoplasm mediastinal	Timolipom
8.	30 ani	F.	Timom recidivat	Timom epitelial
9.	30 ani	M.	Tumoare timică	Limfom cu celule mari
10.	36 ani	M.	Tumoare mediastinală	Limfom Hodgkin. Scleroză nodulară
11.	36 ani	M.	Tumoare mediastinală Timom	Timom limfocitar
12.	36 ani	M.	Tumoare mediastinală	Timom limfocitar
13.	37 ani	M.	Tumoare timică	Limfom Hodgkin (timom granulomatos)
14.	56 ani	F.	Miastenia gravis Timom	Timom epitelial

Tabelul II. Clasificarea microscopică a leziunilor de timus. Diagnostic microsopic

Diagnostic	Nr Caz	Vârstă medie şi extreme	Sex M.	F.
		LEZIUNI TUMORALE		
Chist bronhiogen	1	7 ani	-	1
Timus fără modificări microscopice semnificative	2	26,6 ani 12-41 ani	-	2
Timus cu hiperplazie foliculară	7	28 ani 19-42 ani	-	7
		LEZIUNI TUMORALE		
TIMOAME	6	32 ani 13-56 ani	3	3
-benigne	5	36 ani 22-56ani	2	3
-maligne	1	13 ani	1	-
LIMFOAME	7	19 ani 9luni-37 ani	6	1
LIMFOAME HODGKINIENE	5	20 ani 9luni-37 ani	4	1
-scleroză nodulară	3	18 ani 9 luni-36 ani	2	1
-celularitate mixtă	2	23,6 ani 10-37 ani	2	-
LIMFOAME COMUNE	2	17 ani 4-30 ani	2	-
	1	4ani	1	-
-limfom limfoblastic	1	30 ani	1	-
-limfom cu celule mari				
TIMOLIPOM	1	23 ani	-	1

Tumori limfoide
Limfoame nehodgkiniene
- Limfoame limfoblastice
- Limfoame cu celule mari
Limfoame Hodgkin
Tumori mezenchimatoase
Timolipoame
Sarcoame

REZULTATE

Principalele caractere anatomo-clinice ale pieselor examinate sunt redate în tabelul I.

Sinoptic, rezultatele sunt expuse în tabelul II.

DISCUŢII

Studiul microscopic a 24 de leziuni ale timusului cu aspect tumoral a permis o serie de concluzii cu importanţă teoretică şi practică pentru patologia organului respectiv.

Un proces tumoral al timusului poate fi simulat de o hiperplazie limfoidă cu formare de centri germinali, mai rar chiar de o involuţie mai moderată a organului, fenomene întâlnite în 10 din cazurile studiate. Ele au fost întâlnite la persoane tinere, sub 42 de ani, în 2 cazuri la copii şi în exclusivitate la femei. În acest sens, o hiperplazie a timusului la persoane tinere, de sex feminin şi însoţite de simptome generale (miastenie gravis) sugerează în primul rând o hiperplazie.

În ce priveşte leziunile neoplazice, s-au întâlnit în proporţie aproape egală timoamele cu limfoamele maligne caracteristice organului (6:7).

Timoamele au fost întâlnite în 6 cazuri, de asemenea la persoane mai degrabă tinere (vârstă medie 36) şi de ambe sexe (3 bărbaţi: 3 femei). Cu

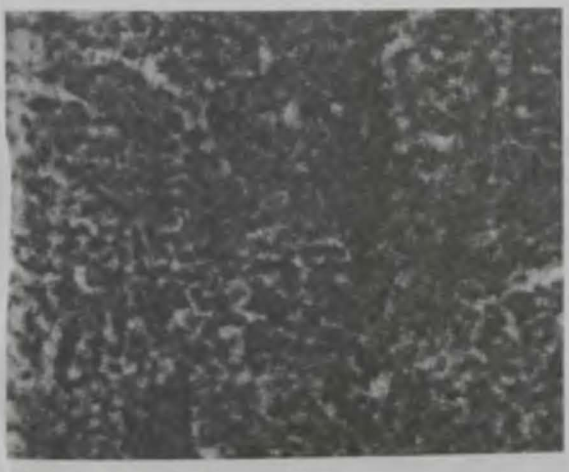


Figura 1. Timom epitelial

Figura 2. Timom mixt, limfo-epitelial

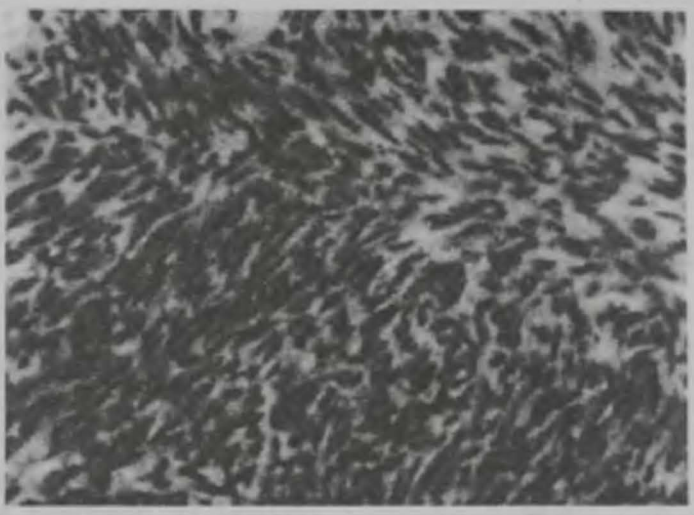


Figura 3. Carcinom sarcomatoid

Figura 4. Limfom Hodgkin, sclerozã nodularã

o singură excepție, timoamele au fost benigne, examenul microscopic atent al capsulei și țesuturilor adiacente excluzând infiltrația lor de către țesutul tumoral. În conformitate cu datele din literatură, aceste timoame au putut fi etichetate ca epiteliale (Figura 1), mixte, epiteliale-limfocitare (Figura 2) sau limfocitare în funcție de lipsa sau persistența unui număr mai mic sau mai mare de populație limfoidă normală a organului.

Cazul malign a reprezentat o formă pseudosarcomatoasă, un carcinosarcom, care prezenta invazia țesuturilor învecinate și la care prezența metastazelor coincidea cu malignitatea evidentă a proliferării de celule fuziforme ce constituia tumoarea (Figura 3).

4. Cele 7 limfoame au fost în majoritatea lor (5) limfoame Hodgkin, în special de tipul sclerozei nodulare (Figura 4), cunoscută prin predilecția pentru timus și ganglionii limfatici mediastinali; într-un astfel de caz leziunile microscopice au fost mai puțin tipice, apărând sub forma așa-zisului timom granulomatos (Lattes, 1962), dar interesarea ulterioară a unui nodul limfatic cervical a confirmat diagnosticul. Într-un caz cu evoluție fatală s-a întâlnit celularitate mixtă, de asemenea confirmându-se evoluția mai gravă a acestui tip microscopic, care prezenta diseminări subdiafragmatice. Ambele cazuri de limfoame nehodgkiniene au fost caracteristice pentru localizarea timică, pentru o

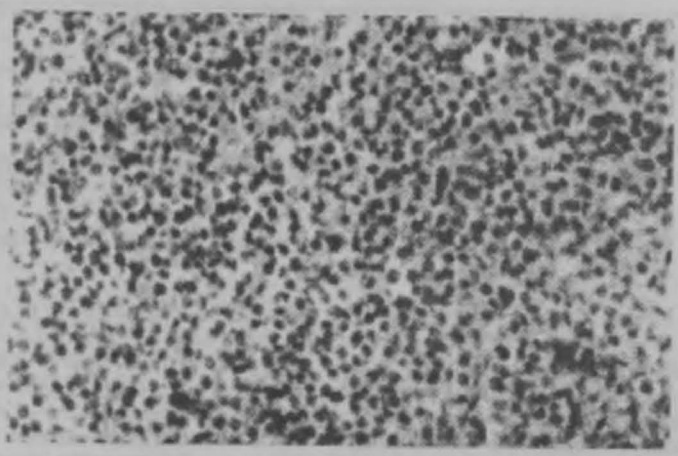


Figura 5. Limfom limfoblastic

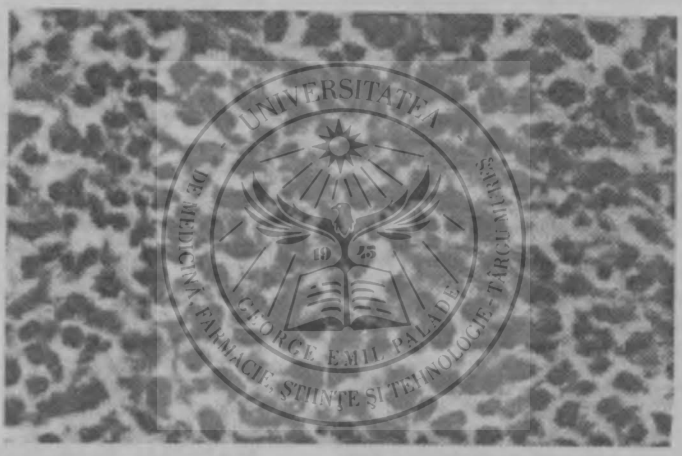


Figura 6. Limfom cu celule mari

vârstă tânără și pentru o evoluție agresivă: un limfom limfoblastic (Figura 5) la un copil de 4 ani, un limfom cu celule mari la un bărbat de 30 de ani (Figura 6). Ambele au avut o evoluție fatală.

Dintre tumorile interstițiului timic s-a întâlnit un timolipom.

Nu s-au întâlnit tumori cu celule neuroendocrine și germinale.

Aceste rezultate subliniază importanța examenului microscopic în stabilirea diagnosticului exact în cazuri de hipertrofii imagistice ale timusului, moment clinic cu deosebită importanță pentru stabilirea unui prognostic realist și alegerea celei mai adecvate terapii. Dacă metodele convenționale sunt deosebit de importante, examinările imunohistochimice sunt cele care furnizează certitudinea absolută a diagnosticului microscopic.

BIBLIOGRAFIE

1 Namba T, Brunner NG - *Myastenia gravis in patients with thymoma, with particular reference to onset after tymomectomy.* Medicine, Baltimor, 1978; 57:411-433

2 Willins EW at al - *Cases of thymoma at the Massachusetts General Hospital,* J Thorac Cardiovasc Surg 1966; 52:322

3 Rosai J - *Ackerman's Surgical Pathology,* Mosby, New York, 1996; 1:439-463

4 Lattes R - *Thymoma and other tumors of the thymus: an analysis of 107 cases,* Cancer 1962; 15:1224

5 Marchevski AM, Kaneko M - *Surgical pathology of the mediastinum.* New York: Raven Press, 1984

Cercetarea unor indicatori de potabilitate ai apei freatice în Târgu-Mureș

Ramona Ureche, Ábrám Zoltán, Orbán Antónia

Apa freatică, bine reprezentată cantitativ în solul județului Mureș, este exploatată în orașul Târgu-Mureș prin fântâni și izvoare. O bună parte din populația orașului o consumă preferențial din cauza calităților organoleptice superioare apei din rețeaua de alimentație centrală. Rezultatele cercetărilor prezentate se referă la calitatea de potabilitate a apei freatice recoltată din izvoarele de pe raza orașului Târgu-Mureș în intervalul 1991-1995. Indicatorii urmăriți au fost substanțele organice, ca indicator chimic global de impurificare și numărul total de germeni ce se dezvoltă la 37°C, precum și bacteriile coliforme ca indicatori bacteriologici de impurificare. Rezultatele sunt prezentate pentru 9 izvoare a căror apă este mult utilizată de populație din cauza debitului corespunzător și raportate la valorile STAS 1342/91. Rezultatele determinărilor indică în general o încadrare corespunzătoare în valorile STAS pentru substanțe organice la toate izvoarele. În ceea ce privește numărul total de germeni și bacteriile coliforme se încadrează în valorile admise 5 izvoare urmărite.

Cuvinte cheie: apa freatică, izvoare, substanțe organice, numărul de bacterii coliforme.

The groundwater is found in a high quantity in the soil of the Mureș district, and it is represented in Târgu-Mureș by various wells and springs. Many people of the town's population consume it because of its better organoleptic quality in contrast with the water from the central distribution network. The results of our experiments refer to the quality of various groundwater samples from 9 springs situated in Târgu-Mureș. The analyses were made bimonthly between 1991-1995. The content of organic substances, the total number of germs at 37°C and the number of coliform bacteria were observed as chemical and microbiological pollution indexes of the water. The results were compared to the standard values from STAS 1342/91. In conclusion, our results show that the content of the organic substances of the analysed springs generally observes the standards. Concerning the total number of germs and of coliform bacteria, they correspond to the accepted level in 5 springs.

Key words: groundwater, springs, organic substances, number of coliform bacteria.

Calitatea apei potabile este o problemă permanent prezentă în preocupările specialiștilor din domeniu, deoarece ea influențează în mod categoric sănătatea populației consumatoare.[1,2]

Aprovizionarea cu apă potabilă este asigurată în județul Mureș din râuri, izvoare și ape freatice. Toate municipiile și orașele sunt aprovizionate din surse de suprafață,[3] fiind dotate cu uzine de apă. Există multe localități din județ unde aprovizionarea populației cu apă potabilă se realizează din surse locale.[4,5]

Scopul lucrării de față este urmărirea pe o perioadă de 5 ani a doi dintre parametrii esențiali ai potabilității apei freatice din orașul Târgu-Mureș. Condițiile de potabilitate ale apei sunt precizate în standardul 1342/91, respectarea lor fiind absolut necesară pentru sănătatea consumatorilor.[6]

Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție: 04.07.1997
Adresa pentru corespondență: Ureche Ramona, Disciplina de Igienă UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu - Mureș

MATERIAL ȘI METODE

Cunoscută fiind abundența și accesibilitatea apei freatice din solul orașului nostru, ea este mult utilizată pentru consumul populației prin intermediul fântânilor și izvoarelor. Deoarece apa de fântână este mai puțin consumată în situația aprovizionării centrale cu apă a orașului, ne-am limitat cercetarea la cele 9 izvoare captate cu debit permanent și având apă cu calități organoleptice foarte bune. Aceste izvoare sunt: 1. Budiului; 2. Mestecăniș; 3. B-dul 1848; 4. Predeal; 5. Tudor; 6. B-dul 1918; 7. Grădinarilor; 8. Secuilor Martiri; 9. Cantina U.M.F.

Am ales pentru studiu ca indicator chimic global prezența substanțelor organice în apa de băut, iar ca indicator de încărcare bacteriană, numărul total de germeni și bacteriile coli.

Substanțele organice de proveniență animală sau vegetală indică impurificarea apei fără a diferenția compoziția chimică a acestora și sunt un indicator global sensibil care poate fi determinat în laboratorul nostru.

Numărul total de germeni ce se dezvoltă la 37°C, respectiv determinarea bacteriologică cantitativă a încărcării apei, cuprinde bacterii mezofile din care majoritatea sunt saprofite. Un număr foarte mare de asemenea bacterii denotă o poluare masivă în care pot fi prezenți și germeni patogeni pentru organismul uman.

Bacteriile coliforme provin de obicei din tubul digestiv al animalelor și omului, fiind de asemenea un indicator de poluare.

Cele două determinări bacteriologice coroborate cu determinarea substanțelor organice sunt complementare și indică poluarea recentă organică și bacteriană. Determinarea specificității germenilor prezenți în apă revine laboratoarelor de bacteriologie.

În ceea ce privește substanțele organice oxidabile exprimate în mg/dm³, din cele trei metode menționate de standard: CCO-MnO_2, $KMnO_4$ și CCO-CrO_2 am utilizat metoda cu $KMnO_4$ ale cărei rezultate indică o admisibilitate de maximum 10 mg/dm³ substanțe organice oxidabile.

Pentru numărul total de germeni s-au efectuat însămânțări în plăci Petri pe geloză, iar pentru coliformi în geloză lactozată cu ruburi de fermentație. Toate vasele de însămânțare și mediile au fost sterile.

În privința indicatorilor bacteriologici, apa furnizată din sursele locale (fântâni, izvoare) trebuie să se încadreze în valorile sub 300 bacterii care se dezvoltă la 37°C/cm³ și sub 100 coliformi totali/dm³.

Determinările s-au efectuat sezonier în cele 4 anotimpuri în intervalul 1991-1995.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Urmărind variația sezonieră globală în perioada 1991-1995 a cantității de substanțe organice și valorile medii anuale ale cantității de substanțe organice din apa izvoarelor din Târgu-Mureș, se observă că nici o valoare nu atinge maxima admisibilă de 10 mg/dm³ (Tabelele I și II).

Acest fapt ne îndreptățește să afirmăm că la captare apa freatică este de bună calitate sub acest aspect și cu proprietăți organoleptice foarte bune.

Tabelul I. Variația sezonieră globală, în perioada 1991-1995, a cantității de substanțe organice din apa izvoarelor orașului Târgu-Mureș (mg $KMnO_4$/dm³)

Izvoare/ Anotimp	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Primăvara	4,62	5,65	4,86	4,78	4,78	5,65	5,33	5,07	6,00
Vara	6,24	7,27	5,22	6,00	6,21	7,24	6,96	6,15	7,22
Toamna	4,63	6,43	5,35	5,51	5,28	5,94	6,54	5,10	6,25
Iarna	4,66	5,24	4,06	4,78	4,83	5,02	5,92	4,33	5,45

Tabelul II. Valori medii anuale ale cantității de substanțe organice din apa izvoarelor orașului Târgu-Mureș (mg $KMnO_4$/dm³)

Izvoare/ Anul	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1991	4,40	6,03	3,86	4,56	4,53	5,93	5,77	5,03	5,63
1992	4,80	6,44	5,35	5,52	6,39	5,42	6,34	4,84	5,72
1993	5,60	6,19	5,43	5,11	4,75	6,55	6,14	5,34	7,28
1994	6,02	6,98	6,01	6,33	6,15	6,84	7,01	6,28	6,83
1995	4,37	5,11	4,50	4,90	4,68	5,06	5,67	4,53	4,79

Nu la fel se prezintă situația bacteriologică. Dacă la valorile medii anuale numărul total de bacterii care se dezvoltă la 37°C/cm³ în apa celor 9 izvoare nu se atinge valoarea maximă admisă de 300 germeni/cm³, acest fapt se datorește artificiului de calcul al mediei aritmetice. Mediile sezoniere anuale depășesc vara maximele admise la 3-4 izvoare.

În ceea ce privește numărul de bacterii coliforme estimate după tabelele lui Mc Crady, ele depășesc valorile admise, adesea chiar la mediile anuale, valoare calculată prin media determinărilor (Tabelul III).

Tabelul III. Valorile medii, în cadrul aceluiași an, ale numărului de bacterii coliforme existente în apa izvoarelor din orașul Târgu-Mureș (coliformi/dm³ apă)

Izvoare/ Anul	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1990	180,0	0,0	110,0	0,0	76,6	193,3	546,6	33,3	186,6
1991	450,0	2681	0,0	0,0	0,0	3458	138,3	0,0	263,3
1992	772,5	160,0	48,3	80,0	110,0	1655	745,0	515,0	393,3
1993	1427	1,1	18,3	1,0	98,3	39,8	1684	1,1	1113
1994	190,0	20,0	0,0	0,0	43,3	180,8	13,3	15,0	188,3
1995	582,5	87,5	40,0	0,0	0,0	122,5	380,0	0,0	542,5

Valorile sezoniere anuale individuale pentru cele 9 izvoare indică depășiri ale numărului admis de coliformi mai ales vara.

CONCLUZII

Substanțele organice ca indicatori principali ai poluării apei cu poluanți de natură vegetală și animală nu au depășit limitele maxime admisibile la nici o determinare.

Examenul bacteriologic cantitativ, respectiv determinarea numărului total de germeni care se dezvoltă la 37°C indică depășirea valorilor admise la diferite izvoare. Aproape în fiecare sezon izvoarele au prezentat depășiri ale numărului admis de bacterii coliforme. Sub acest aspect cel mai puțin poluate sunt izvoarele 4, 5 și 8, iar cele mai poluate sunt izvoarele 1, 6, 7 și 9, consumul lor fiind interzis.

Rezultatele examenelor bacteriologice sunt mai precare vara datorită acumulării reziduurilor solide în jurul izvoarelor, la aceasta adăugându-se şi scăderea debitului apei.

BIBLIOGRAFIE

1 MĂNESCU S - *Tratat de igienă*, Editura Medicală, Bucureşti, 1985

2 URECHE R, ÁBRÁM Z, DOMAHIDI I - *Igiena mediului ambiant*, Curs litografiat, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş, 1995

3 URECHE R, ÁBRÁM Z - *Indicatori indirecţi ai poluării apelor de suprafaţă*. Revista de Medicină şi Farmacie, 1993; 39: 64-67

4 ÁBRÁM Z - *Calitatea unor surse locale de apă situate pe ruta Topliţa-Deda*. Târgu-Mureş, 1996:1-12

5 FĂRCAŞO, ÁBRÁM Z, ŞOLEA A - *Situaţia aprovizionării cu apă în mediul rural şi conţinutul de nitraţi al fântânilor în judeţul Mureş*. Sesiune Ştiinţifică Anuală C.M.S.S.C. Cluj, volum de rezumate, 1996:140

6 xxxxx: *Apă potabilă*. STAS 1342-91, Institutul Român de Standardizare, 1991

Abonamente la

Revista de Medicină şi Farmacie - Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle, publicaţie a Universităţii de Medicină şi Farmacie din Târgu Mureş se fac

• trimiţând prin poştă, recomandat, pe adresa: Revista de Medicină şi Farmacie, Universitatea de Medicină şi Farmacie, str. Gheorghe Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureş

-solicitarea de abonare conţinând numele şi prenumele persoanei care solicită abonamentul, adresa exactă, telefon

-chitanţa mandatului poştal de achitare a costului abonamentului în cont lei 5003 43 22 742 BN Trezoreria Târgu-Mureş cu menţiunea "pentru Revista de Medicină şi Farmacie"

• prin achitarea preţului abonamentului la camera 143 a Universităţii de Medicină şi Farmacie

Preţul abonamentului pentru un an este de 80.000 lei, pentru studenţi: 60.000 lei

Consideraţii cu privire la relaţia dintre tipul alimentaţiei şi afecţiunile acute întâlnite la sugarii aflaţi în evidenţa unui dispensar medical urban

Daniela Vasile[1], Constantin Rusnac[2]

Studiind relaţia dintre tipul de alimentaţie (naturală, mixtă sau artificială) şi riscul de îmbolnăvire la 246 sugari aflaţi în evidenţa unui dispensar medical urban, autorii au stabilit că frecvenţa îmbolnăvirilor a fost de 1 infecţie la 1,2 sugari alimentaţi natural, cei alimentaţi artificial au avut îmbolnăviri de 5,2 ori mai frecvente (iar cei alimentaţi mixt de 3,02 ori mai frecvent). De asemenea, în cazul sugarilor alimentaţi natural, la 1 sugar cu formă medie sau gravă de boală i-au corespuns 13 sugari cu forme uşoare de boală; în forma mixtă şi artificială de alimentaţie, acest raport a fost de 3,6/1, respectiv 1,1/1. Evoluţia bolii a fost diferită: rapidă, favorabilă, fără recăderi şi fără să necesite spitalizare la 96% din sugarii alimentaţi natural şi numai la 58%, respectiv la 77% din sugarii cu alimentaţie mixtă, respectiv artificială. Rezultatele demonstrează încă o dată superioritatea alimentaţiei naturale în primele 4-5 luni de viaţă.
Cuvinte cheie: alimentaţie naturală, sugar.

Studying the relation between the type of nourishment (natural, mixed or artificial) and the risk of being ill in 246 infants who were observed in an urban medical health unit, the authors established (according to the frequency of getting ill) that while in an infant naturally fed there were 1.2 infections, those artificially fed were ill 5.2 times more. Those with mixed nourishment got ill 3.02 times more frequently. Also, while in the natural nourishment, to an infant with a medium or grave form of illness corresponded 13 infants with easy forms, in mixed or artificial nourishment this ratio was 3,6/1 and respective 1,1/1. The evolution of the illness was also different: rapid, favourably, without relapses and without hospitalisation in 96% of the infants naturally fed and only 58% and 77% respectively of those mixed and artificially fed. These results come, in the authors opinion, to demonstrate once again the superiority of the natural nourishment in the first 4-5 months of life.
Key words: natural nourishment, infant

După cum se ştie, unul din factorii esenţiali pentru starea de sănătate a copilului este reprezentat de alimentaţie.[1,2,3] Pentru sugar, în primele 4-5 luni de viaţă singura alimentaţie ce poate acoperi nevoile nutriţionale, imunologice şi psihoafective ale acestuia este alimentaţia naturală.[4,5,6] Un copil hrănit cu lapte de mamă are asigurată nemijlocit condiţia necesară unei creşteri viguroase, unei dezvoltări fizice şi psihice echilibrate, armonioase şi în plus este expus unui risc de îmbolnăvire cu mult mai redus decât un sugar alimentat cu substituienţi de lapte uman.[7,8,9,10,11] Este tocmai ceea ce ne-am propus să demonstrăm în lucrarea de faţă.

MATERIAL ŞI METODĂ

În scopul precizării unor relaţii între tipul alimentaţiei primite în primele 4-5 luni de viaţă şi afecţiunile acute (respiratorii, digestive, otice, cutanate, urinare, etc.) întâlnite până la vârsta de 1 an, am cercetat cei 246 sugari pe care i-am avut în evidenţa Dispensarului Medical nr.1 Pediatrie din municipiul Braşov între anii 1991-1995. Utilizând drept criteriu de comparaţie numai tipul alimentaţiei primite până la vârsta de 4 luni, structura lotului studiat (117 băieţi şi 127 fete) s-a prezentat astfel: 127 sugari alimentaţi natural (51,6%), 44 alimentaţi mixt (17,9%) şi 75 alimentaţi artificial (30,5% din totalul sugarilor).

La aceşti sugari am analizat pe de o parte, frecvenţa infecţiilor acute pe care le-au prezentat în perioada 0-1 an, iar pe de altă parte forma clinică de gravitate,evoluţia şi locul unde au fost tratate aceste infecţii (ambulator, respectiv la domiciliu sau spital).

Studiul a fost efectuat pe baza analizei fişelor de evidenţă ale sugarilor aflate la nivelul dispensarului şi a biletelor de externare din spital (la cei internaţi).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Un prim rezultat al studiului nostru, deloc surprinzător, a fost că numărul infecţiilor acute contactate de sugarii cercetaţi s-a comportat diferit în funcţie de felul alimentaţiei. Astfel, în timp ce la cei 127 sugari alimentaţi natural s-au

[1]Dispensarul Medical I Pediatrie Braşov
[2]Clinica de Pediatrie III, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş
Primit la redacţie: 31.10.1996
Adresa pentru corespondenţă: Daniela Vasile, Dispensarul medical I, Pediatrie Braşov

înregistrat în primul an de viață un număr de 154 infecții diverse, ceea ce înseamnă 1 infecție la 1,2 sugari;la cei 75 sugari alimentați artificial am găsit consemnate 387 infecții acute, ceea ce înseamnă 5,2 infecții de fiecare sugar. Sugarii alimentați mixt, în număr de 44, au totalizat numai 134 de infecții, adică cu puțin peste 3 infecții de sugar (3,02). Bineînțeles că la sugarii alimentați natural, chiar și după perioada diversificării au predominat infecțiile respiratorii și unele din complicațiile lor (pneumonii și otite), în timp ce la sugarii alimentați mixt și mai ales la cei alimentați artificial predominante au fost infecțiile digestive.

Relația dintre tipul alimentației și forma clinică după gravitatea infecțiilor acute întâlnite (Tabelul 1) pentru care sugarii au fost tratați ambulatoriu sau internați ne-a arătat că frecvența cazurilor cu forme ușoare, medii sau grave de boală a fost, de asemenea, diferită de la o categorie de alimentație la alta, diferențele fiind semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,01$).

Tabelul I. Relația dintre felul alimentației și forma clinică de gravitate a bolii

Tipul alimentației	Forma clinică după gravitate a infecțiilor ușoare	medii	grave	Total infecții
naturală	143 (92,8%)	8 (5,3%)	3 (1,9%)	154
artificială	204 (52,7%)	102 (26,4%)	81 (20,9%)	387
mixtă	101 (75,4%)	30(22 ,4%)	3 (2,2%)	134

Astfel, dacă în cazul alimentației naturale, unui sugar care a prezentat o formă clinică medie sau gravă de boală i-au corespuns 13 sugari cu forme ușoare, în cadrul alimentației mixte sau artificiale acest raport a fost de 3,6 și respectiv 1,1, ceea ce înseamnă că mai puțini sugari (în special alimentați artificial) au prezentat forme ușoare de boală, la aceștia predominante fiind îmbolnăvirile de gravitate medie sau severă.

Cât privește evoluția afecțiunilor pentru care sugarii noștri au fost tratați la domiciliu sau internați (Tabelul II), s-a putut constata de asemenea că peste 96% dintre cei alimentați natural au avut o evoluție favorabilă, în timp ce dintre sugarii alimentați artificial sau mixt doar 58% și respectiv 77% au evoluat favorabil, restul fiind numai ameliorați sau staționari în evoluție.

În sfîrșit, în cazul sugarilor alimentați natural, 93,5% dintre infecții au fost tratate la domiciliu și numai 6,5% au necesitat internarea în spital (Tabelul III), nefiind consemnată nici o polispitalizare. În rândul sugarilor alimentați artificial s-au înregistrat 25,6% internări și 14,9% polispitalizări, iar în categoria sugarilor alimentați

Tabelul II. Relația dintre tipul alimentației și evoluția bolilor

Tipul alimentației	Evoluția și prognosticul bolilor vindecat	ameliorat	staționar	decedat	Total cazuri
naturală	148 (96,1%)	6 (3,9%)	0	0	154
artificială	225 (58,2%)	94 (24,3%)	68 (17,5%)	0	387
mixtă	104 (77,6%)	26 (19,5%)	4 (2,9%)	0	134

Tabelul III. Relația dintre tipul alimentației și modul în care au fost tratate afecțiunile

Tipul alimentației	Ambulator	Spitalizare	Polispitalizare	Total infecții
naturală	144 (93,5%)	10 (6,5%)	0	154
artificială	230 (59,5%)	100 (25,6%)	57 (14,9%)	387
mixtă	105 (78,5%)	25 (18,6%)	4 (2,9%)	134

mixt 18,6% spitalizări și 2,9% polispitalizări, cifre și respectiv procente de asemenea semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,01$).

Cu alte cuvinte, în cazul sugarilor alimentați artificial și mixt internările în spital pentru afecțiuni acute au fost de 3 și respectiv 4 ori mai frecvente și implicit, mai lungi ca durată decât în cazul sugarilor alimentați natural, fiind necesare chiar și polispitalizări pentru afecțiuni acute repetate, recidivante, mai numeroase în cazul sugarilor alimentați artificial. Aceasta fără a mai pune la socoteală și costul acestor spitalizări, lucru deloc de neglijat la ora actuală.

CONCLUZII

Există o relație directă în perioada de sugar între riscul de îmbolnăvire, felul și evoluția bolilor și tipul de alimentație (naturală, artificială sau mixtă) din primele 4-5 luni de viață.

La cazurile studiate, acest risc de îmbolnăvire a fost de 1 infecție acută la 1,2 sugari alimentați natural și de 5,2 infecții la un sugar alimentat artificial (3 infecții la cei alimentați mixt).

Felul îmbolnăvirilor după gravitate a fost de asemenea diferit: 13 îmbolnăviri ușoare la 1 boală de gravitate medie sau severă la sugarii alimentați natural, 1,1/1 și 3,6/1 la cei alimentați artificial și respectiv mixt.

În ceea ce privește evoluția și prognosticul îmbolnăvirilor, acestea au fost favorabile la peste 96% dintre sugarii alimentați natural față de 77% și respectiv 58% în cazul celor alimentați mixt sau artificial.

BIBLIOGRAFIE

1 Palicari Georgeta, Nanu Rodica - *Trebuie continuată lupta pentru alimentația la sân a copilului.* Viața Medicală, 1994; 40:1-3

2 Stoicescu Silvia - *Alimentația naturală, necesitate a nou-născutului și drept al fiecărei mame.* Viața Medicală, 1994; 47:3-4

3 Stoicescu Silvia - *Particularități ale alimentației naturale la diverse categorii de nou-născuți.* Viața Medicală, 1995; 51:3-4

4 Drasoveanu Doina - *Puericultură*, Litografia Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș, 1993:84-109

5 Dwey KG - *Growth of breast fed and formula fed infants from 0 to 18 months: the Darling study.* Pediatrics, 1992; 89:1035-1041

6 Dwey KG - *Breast fed infants are leaner than formula fed infants ad 1 y of age: the Darling study.* Am J Clin Nutr, 1993; 57:140-145

7 Dwey KG - *Differences in morbidity between breast/fed and formula fed infants.* J Pediatr, 1995; 118:696-702

8 Georgmăneanu M - *Impactul privațiunii materne și al separării timpurii de nou-născut.* Medicina Modernă, 1996, 4:198-201

9 Hurgoiu V - *Carențe în microelemente la sugar.* Clujul medical, 1995; 3:363-367

10 Pap Z - *Preparate și produse alimentare dietetice* în Probleme actuale în pediatrie, Editura de Vest, Timișoara, 1992:50-64

11 Rusnac C - *Sindroamele imunodeficitare. Proprietățile antiinfecțioase ale laptelui uman.* În: Sindroame în Pediatrie. Vol II Ed Medicală, București, 1992:200-210

Recenzie

A apărut la Editura Asociației Academice de Studii Medicale Interdisciplinare Timișoara o binevenită și interesantă monografie: „Ecografie abdominală - ghid practic", sub redacția Prof. dr. Ioan Romoșan, un promotor al acestei metode de investigație. În această monografie e sintetizată o vastă experiență în domeniu, care este redată în formă sintetică, concisă, constituind, după cum precizează și autorii, un ghid deosebit de util cu ajutorul căruia cititorul se poate instrui în scurt timp, dar în mod temeinic.

Subliniind rolul și locul privilegiat al ecografiei în practica medicală actuală ca o achiziție de excepție, de neînlocuit între mijloacele moderne de investigație, monografia prezintă utilizarea ecografiei în patologia abdominală.

Fiecare capitol este structurat astfel încât cititorul să-și formeze o viziune clară, largă, pornind de la noțiunile de anatomie însoțite de ilustrații, aspectele ecografice normale și tehnicile de examinare; urmează partea care evidențiază aspectele patologice, subliniindu-se în fiecare caz valoarea diagnosticului ecografic. Monografia, concepută sub redacția unui clinician cu vastă experiență ecografică, dezvăluie modul în care medicul, utilizând acest instrument, trebuie să-și modeleze raționamentul medical; pe parcursul lucrării, sunt subliniate cu remarca „reține" și anumite particularități ale examenului ecografic în contextul clinico-biologic. Astfel sunt structurate capitolele referitoare la ecografia ficatului, căilor biliare, rinichiului și căilor urinare, glandelor suprarenale, vaselor abdominale (cu aplicații ale sonografiei Doppler, B Mode, duplex, flux color), ganglionilor limfatici, pancreasului, splinei, peretelui abdominal și cavității abdominale, tractului gastro-intestinal, micului bazin, aparatului locomotor.

Un capitol aparte e dedicat diagnosticului ecografic Doppler în care sunt prezentate principiile fizice care stau la baza examinării și aplicațiile acestora în hepatologie și ecografia vaselor abdominale.

De interes practic deosebit este capitolul referitor la metodele de puncție dirijate ecografic ale ficatului, căilor biliare, rinichiului, pancreasului.

Monografia e însoțită de o vastă iconografie, scheme care ușurează interpretarea ecografiei, iar în final e completată cu un mic atlas iconografic.

În condițiile în care cabinetele de medicină generală, interne, obstetrică ginecologie, nu mai pot fi concepute fără ecograf, de acest ghid beneficiază medici practicieni de diferite specialități, atât cei care efectuează ecografie, cei care urmează cursuri de ecografie, dar și cei care au nevoie de aceste cunoștințe pentru a interpreta rezultatele acestei investigații.

Prof. dr. Dan C Bratu
Târgu - Mureș
6 noiembrie 1997

Determinarea acțiunii analgezice a extractului bioactiv de turbă

Maria T Dogaru[1], Marcela Untaru[2]

Pornind de la literatura de specialitate care reliefează acțiunea antiinflamatoare a unor extracte obținute din turbă, ne-am orientat cercetările și spre punerea în evidență a unei acțiuni analgezice alături de acțiunea antiinflamatoare a extractului bioactiv de turbă obținut din turbă de Ciocănești.

Cuvinte cheie: analgezie, extract bioactiv de turbă

Starting from literature that shows that some extracts obtained from peat have antiinflamatory effects, we procedeed at pointing out an analgetic activity, besides the antiinflamatory effect of the bioactive extract obtained from the peat mines of Ciocănești.

Key words: *analgesia, bioactive extract of peat*

Literatura de specialitate evidențiază activitatea antivirală, profibrinolitică, estrogenică și antiinflamatoare a extractului bioactiv de turbă.[1,2,3,4]

Cercetarea efectului analgezic al extractului bioactiv de turbă s-a făcut prin utilizarea a două modele experimentale, folosindu-se ca stimul algogeni energia calorică (testul plăcii încălzite) și stimularea chimică (metodă în care se injectează intraperitoneal soluție diluată de acid acetic.

MATERIAL ȘI METODĂ

Testul plăcii fierbinți (Hot Plate)

S-au folosit 3 loturi de câte 10 șoareci masculi, albi, în greutate de 18 ± 2 g.

Lotului nr.1 i s-a administrat extractul bioactiv de turbă în doză de 20 mg/kg corp intraperitoneal (1/20 din DL_{50}).

Lotul nr. 2 s-a tratat cu morfină 8 mg/kg corp intraperitoneal ca substanță de referință, iar animalele din lotul martor au fost injectate cu vehiculul folosit la obținerea extractului bioactiv de turbă luat în volum echivalent cu doza administrată.

După o oră de la administrarea tratamentului, s-a plasat fiecare animal în cuva termostatului Hoppler încălzită la 53 °C și s-a notat timpul până la apariția saltului produs de agentul termic.

Timpul maxim de menținere a animalelor în aceste condiții a fost de 45 de secunde. Dacă animalul nu a efectuat saltul în acest de timp, s-a scos din cuvă și s-a notat ca timp de reacție timpul maxim de 45 de secunde.

Calcularea acțiunii analgezice (%) s-a făcut aplicând formula Marozzi-Malone.[5]

$$\text{Actiunea analgezică \%} = \frac{TR_x - TR_0}{45 - TR_0} \cdot 100$$

în care: TR_x = timpul de reacție mediu pentru lotul tratat

TR_0 = timpul de reacție mediu pentru lotul martor

45 = timpul de reacție maxim posibil în care se așteaptă răspunsul.

S-a calculat timpul mediu de reacție și rezultatele au fost prelucrate statistic pentru stabilirea erorii standard și a valorii probabilității prin testul "t" Student.

Testul stimulului chimic

S-au utilizat 3 loturi de câte 10 șoareci masculi, albi, in greutate de 18 ± 2g , ținuți la post 12 ore.

Ca stimul chimic dureros s-a folosit soluția 0,6 % de acid acetic.Primului lot de șoareci i s-a administrat intraperitoneal 20 mg/kg corp metamizol sodic ca substanță de referință, iar cel de-al treilea lot (martor) a fost tratat tot i.p. cu vehiculul folosit la obținerea extractului bioactiv de turbă în volum echivalent cu doza administrată.

Toate loturile de animale, după 50 de minute au primit i.p. soluție de acid acetic 0,6 % în volum de 0,1 ml/10 g corp. După o perioadă de latență de 3 minute s-a înregistrat numărul contorsiunilor efectuate de animale pe o perioadă de 15 minute.

[1]Disciplina de Farmacologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Universitatea de Medicină și Farmacie București
Primit la redacție: 02. 07. 1997
Adresa pentru corespondență: Maria T Dogaru, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

S-a considerat contorsiune întinderea corpului animalului, succedată de torsionarea trunchiului, retracţia abdomenului, opistotonus şi ridicarea trenului posterior.

A fost calculat numărul mediu de contorsiuni determinate de agentul algogen. Rezultatele au fost prelucrate statistic pentru stabilirea erorii standard şi a valorii probabilităţii prin testul "t" Student.

Determinarea acţiunii analgezice (%) s-a făcut după formula (1) :

$$\text{Acţiune analgezică (\%)} = \frac{C_M - C_T}{C_M} \cdot 100$$

în care :

C_M = nr. mediu de contorsiuni efectuate de animalele martor în 15 minute;

C_T = nr. mediu de contorsiuni efectuate de animalele tratate în 15 minute.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Testul plăcii fierbinţi

Şoarecii din lotul martor au răspuns la stimulul caloric cu un timp de reacţie mediu de 13,67 ± 1,54 ° C.

Animalele tratate cu extractul bioactiv de turbă au prezentat un timp de reacţie mediu de 32,43 ± 1,35 secunde, care este de 2,42 de ori mai mare decât la martor, dar de 1,21 ori mai mic faţă de şoarecii trataţi cu morfină care au avut un răspuns mediu de 30,28 ± 1,15 secunde (Tabelul I).

Tabelul I. Acţiunea analgezică a extractului bioactiv de turbă - Testul plăcii fierbinţi (Hot plate)

	Nr. şoareci	Lot martor		Lot tratat cu morfină		Lot tratat cu extract biologic	
		TR_i	TR_f	TR_i	TR_f	TR_i	TR_f
	1	12,00	12,00	9,90	35,00	10,50	30,50
	2	9,80	10,80	10,50	39,00	9,80	32,80
Timp	3	12,50	12,80	12,70	40,10	11,20	38,20
de	4	15,20	16,50	15,00	35,50	14,30	31,00
reacţie	5	13,00	13,20	14,70	38,00	13,40	29,50
(sec.)	6	16,50	16,00	16,50	42,00	15,60	35,20
	7	14,20	12,00	18,90	35,00	11,20	24,50
	8	18,40	19,10	14,20	45,00	16,80	33,00
	9	14,60	14,20	10,50	45,00	12,60	35,20
	10	10,50	12,60	11,30	38,20	18,50	28,60
MEDIA	-	13,67	14,02	13,42	39,28	13,39	32,43
± ES		± 1,54	± 0,935	± 1,54	± 1,15	± 0,91	± 1,35
Efect analgezic		1,117		81,74 ±1,117		59,88 ± 1,117	
t	-	-		p < 0,01			

TR_i = timp de reacţie iniţial
TR_f = timp de reacţie după tratament

Extractul bioactiv de turbă are o acţiune analgezică comparabilă cu cea a morfinei, dar mai redusă cu 21,86 % sau altfel spus are o acţiune analgezică de aproximativ 73,55 % din cea a morfinei (Figura 1).

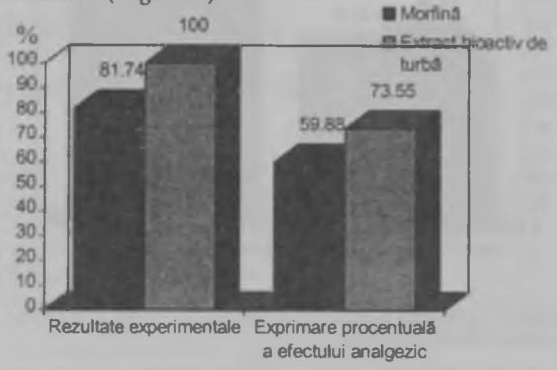


Figura 1. Acţiunea analgezică a extractului bioactiv de turbă, Testul plăcii fierbinţi (Hot plate)

Testul stimulului chimic

Şoarecii din lotul martor au avut în medie 35,7 ± 2,5 contorsiuni după injectarea acidului acetic 0,6 %.

Animalele tratate cu extract bioactiv de turbă au prezentat 11,4 ± 1,16 contorsiuni, fiind protejate de tratamentul aplicat, sub influenţa căruia au fost reduse contorsiunile cu 68,06 %, comparativ cu metamizolul sodic care le reduce cu 71,98 % (Tabelul II).

Tabelul 2. Acţiunea analgezică a extractului bioactiv de turbă - Testul stimulului chimic

	Nr. şoareci	Lot martor	Lot tratat cu noramino-fenazonă	Lot tratat cu extract biologic
	1	39	8	11
	2	28	6	13
Număr	3	40	12	18
de	4	42	8	7
contor-	5	48	10	14
siuni pe	6	39	8	10
animal	7	40	6	11
(timp de	8	26	5	8
15 min)	9	24	4	7
	10	31	10	15
MEDIA	-	35,7±2,50	10,0±1,15	11,4±1,16
± ES				
Efect analgezic	-	-	71,98	68,06
t	-	-	p < 0,01	

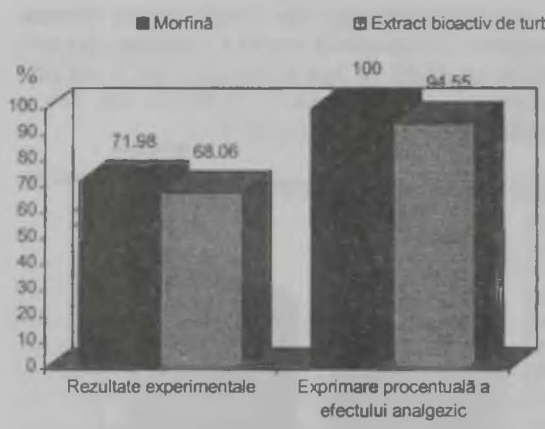


Figura 2. Acțiunea analgezică a extractului bioactiv de turbă - Testul stimulului chimic

Extractul bioactiv de turbă prezintă un efect analgezic comparabil cu cel al metamizolului ca intensitate și durată de acțiune.

Acțiunea analgezică a extractului bioactiv de turbă reprezintă 94,55 % din efectul analgezic al metamizolului sodic (Figura 2).

CONCLUZII

Prin aplicarea a două modele experimentale cu stimuli algogeni diferiți (caloric și chimic) s-a stabilit intensitatea efectului analgezic al extractului bioactiv de turbă care a fost de 60,23% (la testul plăcii fierbinți) și respectiv 68,06% (la testul stimulului chimic). Efectul analgezic al extractului bioactiv de turbă (administrat în doză de 20 mg/kg corp) a fost apropiat ca intensitate de cel al metamizolului sodic (administrat în doză de 100 mg / kg corp) și de cel al morfinei (în doză de 8 mg/kg corp).

E posibil ca acțiunea analgezică a extractului bioactiv de turbă să fie mixtă, atât periferică, probabil prin inhibarea sintezei de prostaglandine, cât și centrală.

BIBLIOGRAFIE

1 Gaweda J, Duda R - *Assessement of the value of humic acid ointements of patients with rheumatoid arthritis and degenerative disease of knee joints.* Rheumatologia, 1992; 30, 1:43-47

2 Kuban G,Weber KM, Horbach L et al - *Klinische Prüfung der analgetischen Wirksamkeit von Rheumabadern bei Lumboischialgien.* Therapiewoche, 1985; 35, 17:2026-2040.

3 Tishler M, Brostovski Y, Yaron M - *Effect of peat preparation in tiberıason patıents with ankylosing spondylitis,* Chem Rheum, 1995; 14, 1:21-25

4 Wingler I, Elkayam O, Yaron M, Paran D - *The effect of peat preparation on the gonarthrosis: a prospective study.* Rheum Int, 1995; 15, 2:65-68

5 Marozzi F, Mallone N - *Journ of Pharmacol Sc,* 1967; 56, 11:1385, Idem 1968; 57, 6:989

6 Dobrescu D - *Farmacoterapie practică,* Ed Medicală , București , 1989; 129

Determinarea acţiunii antiinflamatoare a extractului bioactiv de turbă

Maria T Dogaru[1], Marcela Untaru[2], Camil Eugen Vari[1]

Pornind de la indicaţiile literaturii de specialitate care pune în evidenţă activitatea antivirală, profibrinolitică, estrogenică şi, nu în ultimul rând, antiinflamatoare a extractului apos de turbă, ne-am orientat cercetările spre studiul farmacologic al acestui extract obţinut din turba de Ciocăneşti. Extractul cercetat s-a dovedit a avea un efect antiinflamator asemănător ca intensitate si durată cu fenilbutazona.

Cuvinte cheie: efect antiinflamator, extract bioactiv de turbă

Starting from literature which shows the antiviral activity, the profibrinolitical, the estrogenical and not at least, the antiinflamatory one, from the water extract of peat, we directed our researches to the pharmacological study of this extract obtained from the peat of Ciocăneşti. The studied extract proved to have an antiinflamatory effect as intense and with the same duration as fenilbutazone.

***Key words**: antiinflamatory effect, bioactive extract of peat*

Acţiunea antiinflamatoare a extractului de turbă s-a cercetat prin folosirea modelului experimental al edemului labei de şobolan indus prin injectarea intraplantară de formol.[1,2]

Ca substanţă etalon s-a folosit fenilbutazona, medicament antiinflamator.[3,4]

S-a urmărit evoluţia inflamaţiei prin tehnica măsurării pletismometrice.[1]

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au luat în lucru 3 loturi de câte 10 şobolani Wistar, masculi, în greutate de 115 ± 12 g, ţinuţi la post timp de 18 ore.

Tuturor animalelor li s-a determinat volumul labei posterioare drepte, cu ajutorul pletismometrului cu mercur, exprimându-se în ml volumul de lichid dezlocuit.

Lotului nr.1 i s-a administrat intraperitoneal extractul bioactiv de turbă în doză de 20 mg/kg corp (1/20 din DL_{50}), lotului nr.2 i s-a dat i.p. fenilbutazonă, ca substanţă de referinţă, în doză de 50 mg/kg corp, iar lotului nr.3 i s-a injectat, pe aceeaşi cale, un volum egal din vehiculul folosit la prepararea extractului bioactiv de turbă.

După o oră, tuturor animalelor li s-a injectat în zona plantară a labei drepte câte 0,05 ml soluţie de formaldehidă 1%. Determinările pletismometrice s-au efectuat la 1, 3, 5, 7 şi 24 de ore de la administrarea agentului flogistic şi s-a calculat creşterea volumului mediu al labei edemaţiate cu ajutorul formulei lui Newbould (efectul antiinflamator procentual):[5]

$$\text{Acţiune antiinflamatoare (\%)} = 100\left[1-\frac{(a-x)}{(b-y)}\right]$$

a = media volumului final al labei şobolanilor trataţi

b = media volumului final al labei şobolanilor martori (netrataţi)

x = media volumului iniţial al labei şobolanilor trataţi

y = media volumului iniţial al labei şobolanilor martori (netrataţi)

Interpretarea statistică a rezultatelor s-a efectuat prin testul "t" Student, după calcularea erorii standard.[6]

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Şobolanilor din lotul martor li s-a evidenţiat creşterea marcată a volumului labei începând cu prima oră de la injectarea soluţiei de formaldehidă, timp de 7 ore, iar după 24 de ore mai persista un edem inflamator reprezentând o creştere de 40,76% faţă de valoarea iniţială (Tabelul I).

Tratamentul cu extract bioactiv de turbă a demonstrat o acţiune antiinflamatoare. Intensitatea cea mai mare a efectului, comparativ cu lotul martor, s-a manifestat după 3 ore de la

[1]Disciplina de Farmacologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş
[2]Universitatea de Medicină şi Farmacie Bucureşti
Primit la redacţie: 02 07 1997
Adresa de corespondenţă: Maria T Dogaru, U.M.F. Târgu - Mureş, str. Gh. Marinescu nr. 38

Tabelul I. Testul edemului labei de şobolan indus prin injectare intraplantară de formol 1 % - lot martor

Nr. şobolani	Iniţial	Volumul labei posterioare în mm³ după 1 oră	după 3 ore	după 5 ore	după 7 ore	după 24 ore
1	30	42	51	52	51	43
2	28	41	53	56	57	48
3	30	41	51	55	54	44
4	33	43	54	54	52	43
5	35	43	52	54	51	45
6	30	40	55	56	55	46
7	38	46	58	59	52	44
8	28	40	52	58	56	43
9	30	41	53	56	52	42
10	32	42	50	55	51	44
Media ± ES	31,4± 1,04	41,9± 0,71	52,9± 0,75	55,5± 0,64	53,1± 1,68	44,2± 0,75
Creşterea inflamaţiei (%)		33,43	68,47	76,75	69,11	40,76
t			p< 0,01			

Tabelul II. Testul edemului labei de şobolan indus prin injectare intraplantară de formol 1 % - Lot extract bioactiv de turbă

Nr. şobolani	Iniţial	Volumul labei posterioare în mm³ după 1 oră	după 3 ore	după 5 ore	după 7 ore	după 24 ore
1	36	42	40	40	43	41
2	28	36	32	46	42	38
3	32	41	39	47	43	40
4	29	39	35	46	42	39
5	32	46	44	50	50	46
6	36	44	41	46	49	46
7	30	40	36	49	42	41
8	30	42	39	44	46	44
9	38	45	43	48	50	46
10	34	42	38	45	46	42
Media ± ES	32,5 ± 1,07	41,7 ± 1,73	38,7 ± 1,16	46,1 ± 2,74	45,5 ± 2,32	42,3 ± 1,8
Creşterea inflamaţiei (%)		28,30	19,08	41,85	40,00	30,15
t				p< 0,01		

Tabelul III. Testul edemului labei de şobolan indus prin injectare intraplantară de formol 1 % - Lot fenilbutazonă (martorul de activitate)

Nr. şobolani	Iniţial	Volumul labei posterioare în mm³ după 1 oră	după 3 ore	după 5 ore	după 7 ore	după 24 ore
1	32	39	40	46	49	42
2	38	35	32	40	44	38
3	36	44	40	46	38	44
4	29	38	40	47	45	42
5	36	42	39	46	49	45
6	32	46	43	50	50	50
7	28	39	41	49	48	48
8	35	42	40	48	52	44
9	33	40	36	44	46	40
10	34	41	38	45	46	39
Media ± ES	32,3 ± 0,98	40,6 ± 1,90	38,9 ± 1,14	46,1 ± 2,74	46,7 ± 2,76	43,2 ± 1,9
Creşterea inflamaţiei (%)		25,70	20,43	47,72	44,58	33,75
t				p< 0,01		

Tabelul IV. Acţiunea antiinflamatoare a extractului bioactiv de turbă

Timpul testării	Acţiune antiinflamatoare (%) Extract bioactiv de turbă (20 mg/kg corp)	Fenilbutazonă (50 mg / kg corp)
1 oră	12,38	20,95
3 ore	71,16	69,30
5 ore	43,57	42,74
7 ore	40,10	33,64
24 ore	23,44	14,84

administrare, dar şi în următoarele 5 şi respectiv 7 ore (Tabelul II).

Fenilbutazona, substanţă antiinflamatoare de referinţă, produce efecte semnificative la 3, la 5 şi respectiv la 7 ore de la administrare (Tabelul III).

Prin exprimarea procentuală a efectului antiinflamator s-a pus în evidenţă modul în care cele două substanţe, testate în paralel, au influenţat evoluţia edemului labei de şobolan produsă de formol.

Reprezentarea grafică a evidenţiat un efect maxim al acţiunii antiinflamatoare la 3 ore, care diminuă la 5 ore şi respectiv la 7 ore de la administrare în ambele cazuri, dar persistă încă la 24 de ore (Figura 1).

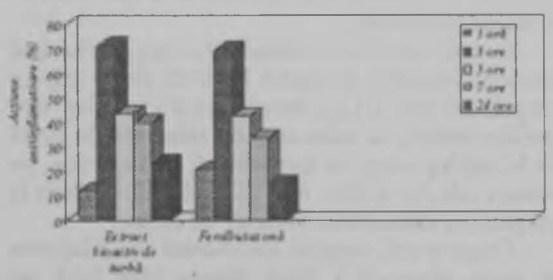


Figura 1. Reprezentarea grafică a acţiunii antiinflamatoare a extractului bioactiv de turbă (20 mg/kg corp) comparativ cu fenilbutazona (50 mg/kg corp).

Prin corelarea acestui efect antiinflamator cu rezultatele obţinute la determinarea acţiunii analgezice şi a efectului antipiretic,[9] se poate presupune că extractul bioactiv de turbă are o

acţiune în care intervin mecanisme complexe, la nivel central şi periferic.

Este posibil ca extractul bioactiv de turbă, prin unii compuşi şi îndeosebi prin acizii humici, să inhibe ciclooxigenaza sau prostaglandin sintetaza, determinând scăderea biosintezei de prostaglandine, mecanism care este descris pentru multe substanţe antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu fenilbutazonă, indometacin, acid acetilsalicilic, etc.).

CONCLUZII

Extractul bioactiv de turbă are un efect antiinflamator comparabil cu cel al fenilbutazonei în primele 3-7 ore de la administrare, comparativ cu martorii netrataţi, în testarea inflamaţiei labei de şobolan produsă de formol.

BIBLIOGRAFIE

1 Dobrescu D - *Farmacodinamie*, Ed Didactică şi Pedagogică, Bucureşti,1977:16

2 Dobrescu D - *Farmacoterapie practică*, Ed Medicală, Bucureşti, 1989

3 Dobrescu D şi colab. - *Farmacodinamie - lucrări practice*, Litografia U.M.F., Bucureşti, 1977

4 Gawed A, Duda R - *Assessment of value of humic acids ointment in palliative treatments of patients with rheumatoid arthritis and degenerative diseases of Knee joints.* Rheumatologia, 1992; 30, 1:43

5 Newbould BB - *Brit J Pharmacol*, 1963; 21:127

6 Simionovici M, Cârstea A, Vlădescu R - *Cercetarea farmacologică şi prospectarea medicamentelor*, Ed Medicală, Bucureşti, 329-381

7 Stroescu V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ed Medicală, Bucureşti, 1995

8 Thisler M, Brostovki Y, Yaron M - *Effect of Peat Preparation in Tiberias on patients with ankylosing spondilitis.* Chim Rheum, 1995, 14 , 1:21-25

9 ********* - *Farmacopeea Română*, Ediţia a X-a, Ed Medicală, Bucureşti,1993

10 Maria Dogaru, Marcela Untaru - *Determinarea acţiunii analgezice a extractului bioactiv de turbă*, Revista de Medicină şi Farmacie, 1998; 44:161-163

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ 19 25 GEORGE EMIL PALADE

Implicaţiile imunologice ale leziunilor periapicale cronice

Kovács Dezideriu, Bocskay Ştefan

Lucrarea prezintă datele cele mai noi din literatura de specialitate cu privire la aspectele imunologice ale patogenezei leziunilor periapicale cronice. Boala apare ca un răspuns la invazia bacteriană şi a toxinelor acestora în spaţiul periapical din direcţia canalului radicular al dinţilor şi la leziunile mecanice şi chimice din timpul tratamentelor endodontice. Prezenţa în leziunile periapicale cronice a limfocitelor, plasmocitelor, a macrofagelor, a leucocitelor polimorfonucleare, a celulelor gigante şi a mastocitelor, sugerează natura inflamatorie şi imunologică a acestei boli, cele două mecanisme fiind indivizibile.

Cuvinte cheie: periapical, patogenie

The paper is a presentation of the latest discoveries in the domain of the pathogenesis of the chronic periapical lesions. The disease appears as an answer to the invasion of bacteria and their toxins from the direction of the apex of the dental root to the mechanical and chemico-toxic lesions during the time of endodontic treatment. The presence in the chronic periapical lesions of lymphocytes, plasma cells, macrophages, polymorphonuclear leukocytes, giant cells and mast cells suggest the inflammatory and immunological nature of the disease, the two mechanisms being separated only for didactic purpose.

Key words: periapical, pathogenesis

Apariţia leziunilor periapicale cronice se poate considera ca un răspuns normal de apărare a organismului faţă de invazia unor factori nocivi din direcţia apexului dintelui respectiv. Leziunea periapicală cronică (LPC), cunoscută de mai multe decenii şi asimilată în cele mai multe cazuri cu granulomul periapical, are o patogenie complexă.

Cercetări moderne datează din 1971 când Naidorf[21] şi-a început cercetările cu privire la rolul reacţiilor imunologice în formarea LPC.

În esenţă, unitatea periapicală normală constă din cimentul apexului rădăcinii, din ligamentele periodontale şi osul alveolar. Cu excepţia cimentului radicular, celelalte două componente sunt bogat vascularizate şi ca atare cu un potenţial crescut de apărare.

Ca o consecinţă a necrozei pulpare, de cauză variată, canalul radicular al dintelui înmagazinează microorganisme şi toxinele acestora şi ţesutul pulpar denaturat.[28,22,41] În funcţie de natura şi cantitatea acestor antigene ca şi de durata expunerii ţesuturilor periapicale, pot să apară o serie de modificări tisulare la acest nivel. Cercetări au fost întreprinse în scopul evidenţierii unor agenţi virali care ar putea avea rol în patogenia LPC.[6] Dintre factorii etiologici sunt prezenţi şi cei iatrogeni: instrumentarea incorectă a canalelor radiculare, medicamente şi materiale folosite în tratamentul endodontic. Este vorba de leziunile mecanice şi chimico-toxice asupra parodonţiului apical.[39]

Cercetările au demonstrat că există un mecanism comun de formare a parodontitei apicale cronice şi a parodontitei marginale cronice.[5]

În cazul unei cantităţi excesive de antigene sau când expunerea este de mai lungă durată, reacţiile inflamatorii nespecifice şi reacţiile imunologice pot duce la distrucţii ale ţesuturilor periapicale.[42]

Prezenţa în LPC a limfocitelor, plasmocitelor, a celulelor macrofage,[14] a leucocitelor polimorfonucleare, a celulelor gigante şi a mastocitelor pledează pentru natura inflamatorie[18] şi imunologică a afecţiunii,[16] cele două mecanisme neputând fi despărţite decât în scop didactic.

Mediatorii nespecifici ai inflamaţiei care pot juca un rol în patogenia acestor leziuni sunt: aminele vasoactive, kininele, componentele complementului şi metabolitii acidului arachidonic.[29,25,34] Prezenţa diferitelor clase de imunoglobuline şi de celule competente din punct de vedere imunologic sugerează faptul că reacţii imunologice specifice participă de asemenea la iniţierea şi perpetuarea acestor procese patologice.[31]

În lucrarea de faţă vom încerca să prezentăm modul în care reacţia inflamatorie nespecifică

Disciplina de Odontologie şi Parodontologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 28.10.1997
Adresa pentru corespondenţă: Kovács Dezideriu, Disciplina de Odontologie şi Parodontologie, UMF Târgu - Mureş, str. Gh. Marinescu nr. 38

împreună cu reacțiile imunologice sunt în stare să producă apariția leziunilor periapicale cronice.

Mathiesen,[19] Perrini și Fonzi[24] au găsit numeroase mastocite în leziunile periapicale umane. Leziunile mecanice și chimice din timpul tratamentului endodontic pot cauza degranularea mastocitelor din țesutul periapical. Mastocitele, descărcând aminele vasoactive în țesutul periapical, la rândul lor pot iniția un răspuns inflamator sau pot agrava un proces inflamator existent.

Traumatismele asupra țesuturilor periapicale cu ruptura vaselor sanguine pot activa căile intrinsece și extrinsece ale sistemului de coagulare. Contactul factorului Hageman cu membrana pe bază de colagen, cu kalicreina, cu plasmina sau cu endotoxine aflate în țesutul periapical poate activa sistemul kininei, ciclul de coagulare și sistemul fibrinolitic.

Fibrinopeptidele degajate din moleculele de fibrinogen, produsele de degradare ale fibrinei prin proteoliza fibrinei de către plasmină și kininele pot contribui la procesul inflamator și cauzează semne ca tumefacția și durerea în leziunile periapicale.

Mai mulți cercetători au găsit componenta C3 a complementului în leziunile periapicale cronice umane. Activatorii sistemului complement sunt reprezentați de IgM și IgG, bacteriile și produsele secundare ale acestora, enzimele lizozomale din leucocitele PMN și de factorii de coagulare. Majoritatea acestor activatori s-au găsit în țesutul pulpar bolnav sau în leziunile periapicale. Activarea sistemului la nivelul țesutului periapical poate contribui la rezorbția osoasă atât prin distrucția directă a osului cât și prin inhibarea osteogenezei.

Sistemul complement activat poate stimula metabolismul fosfolipidului și cauzează eliberarea lipidelor din membrana celulară. În consecință, sistemul complementului activat poate produce o sursă pentru precursorul prostaglandinei, respectiv acidul arachidonic.

Prostaglandinele au rol în modificările patologice asociate cu îmbolnăviri ale pulpei și parodonțiului apical.[17,44]

Cercetări făcute de Torabinejad[37] au arătat prezența unei cantități semnificative de PGE_2 în țesutul periapical uman.

Prezența componentelor complementului și o concentrație înaltă a PGE_2 în leziunile periapicale indică faptul că activarea sistemului complement stimulează resorbția osoasă prin creșterea formării de PGE_2 și inhibarea formării colagenului printr-un mecanism independent de PGE_2.

În plus față de producerea mediatorilor inflamației nespecifice, organismul gazdă are o mulțime de mecanisme de apărare care sunt dobândite prin interacțiunea specifică cu antigenele.

Această imunitate dobândită este rezultatul „învățării" de către celulele limfoide care au receptori specializați pentru depistarea materialelor străine. Sistemul imunitar constă din celule care controlează și produc un număr de molecule care pot dirija la rândul lor activitatea altor celule.

Celulele care joacă un rol important în reacțiile imunologice sunt limfocitele.[15] Ele sunt împărțite în două clase importante: celulele B care poartă pe membranele lor celulare imunoglobulinele și constituie sursa tuturor imunoglobulinelor solubile și celulele T care necesită timusul pentru maturizare. Ele au pe suprafața lor un receptor pentru antigene.

Celulele T sunt principalele celule reglatoare pentru imunitatea dobândită. Ele sunt de asemenea responsabile pentru o parte din mecanismele citotoxice și produc polipeptide reglatoare numite limfokine.[43]

Reacțiile imunologice au fost clasificate în moduri diferite, dar cea mai folosită este clasificarea dată de Gell și Coombs.[8] După acești autori există patru grupe importante de reacții imunologice:

-tipul I - reacții anafilactice;
-tipul II - reacții citotoxice;
-tipul III - reacții ale complexelor antigen-anticorp;
-tipul IV - reacții de hipersensibilitate întârziată;

Schimbările patologice în pulpa dentară pot cauza acumularea a câtorva specii de bacterii,[23] a toxinelor acestora și a produșilor secundari în interiorul sistemului canalicular al rădăcinii.[11]

Multe studii au arătat că sistemul canalicular al rădăcinii poate figura ca o cale de sensibilizare a organismului.[35] Invazia macro și micromoleculelor străine (antigene și haptene) din sistemul canalicular atrage macrofagele fagocitare în zona periapicală. Aceste macrofage îndepărtează antigenele din zona periapicală și le prezintă limfocitelor B și T specifice situate în ganglionii limfatici regionali. Multe antigene, în majoritate proteine, interacționează cu limfocitele și stimulează răspunsul lor funcțional variat.

Antigenele stimulează limfocitele B fie în mod direct, fie prin intermediul limfocitelor T, rezultând producerea variatelor clase de anticorpi.[31]

După sensibilizarea inițială, unul sau mai multe din răspunsurile imune pot să apară în țesuturile periapicale umane, în funcție de natura anticorpilor.

Diferiți factori interesați în producerea reacției anafilactice sunt: anticorpii reageni (în principal IgE), alergene și celule ca bazofilele și mastocitele.[4] Numeroși cercetători au găsit în leziunile periapicale umane celule plasmatice conținând IgE. Ca surse posibile de antigene sunt

câteva specii de bacterii din canalul radicular al dinților bolnavi, produse bacteriene și toxine, țesuturi pulpare denaturate.[12]

Numeroase mastocite au fost identificate în țesutul periapical uman.[1,30] Prezența în țesutul periapical a tuturor elementelor necesare pentru reacția imunologică de tipul I indică faptul că aceasta poate să apară în această regiune. În plus, prezența acestor factori sugerează faptul că acutizările din timpul tratamentelor endodontice sunt reacții mediate de IgE. S-au găsit nivele ridicate de IgE în serul pacienților cu abcese periapicale acute.

Tipul II de reacție apare când anticorpii IgG și IgM se combină cu determinantul alergenic de pe membrana celulară. În aceste reacții liza celulară este legată de complement sau de anticorp.[2,3]

Numeroase clase de imunoglobuline au fost găsite în leziunile periapicale umane.[13,20] În liza celulară dependentă de complement, interacțiunea dintre bacteria vie din canalul radicular și anticorpii prezenți în țesutul periapical poate rezulta în fixarea complementului, atragerea leucocitelor PMN, eliberarea de enzime lizozomale și lezarea țesutului periapical.

În reacții citotoxice dependente de anticorpi și mediate de celule, bacteria vie din canalul radicular poate adera la celula efectoare prin intermediul porțiunii FC a moleculei de IgG. Prezența moleculelor IgG, a celulelor ucigașe, a leucocitelor PMN și a macrofagelor, la fel ca și a fragmentelor de complement în țesutul periapical uman indică faptul că tipul II de reacție poate să apară în această regiune.[38]

În țesuturile periapicale complexele imune se formează atunci când antigene extrinsece ca de exemplu bacteriile, produșii lor de metabolism sau toxinele lor interacționează cu clasele de anticorpi IgG sau IgM. Aceste complexe se leagă de trombocite rezultând eliberarea aminelor vasoactive, creșterea permeabilității vasculare și chemotaxia leucocitelor PMN.

Fixarea complexelor imune de leucocite PMN poate duce la eliberarea enzimelor lizozomale și sechele patologice ale depunerii complexelor imune în țesuturile periapicale.[32]

Rolul complexelor imune în schimbările patologice asociate la leziunile periapicale au fost arătate în experiențe pe animale și prin determinări imunologice din țesutul periapical.[10] Torabinejad a depozitat în canalul radicular al pisicii complexe imune preformate și a demonstrat dezvoltarea rapidă a leziunilor periapicale caracterizate prin pierderi osoase și de colagen și acumularea a numeroase leucocite PMN.

Rezultatele acestui experiment au fost confirmate de studii făcute de Glover.[9] După imunizarea pisicilor prin injecții subcutanate de antigen și determinarea prezenței anticorpilor din circulație față de antigen, au fost demonstrate doze mici din acesta prin canalul radicular. Examenele histologice și radiologice au arătat dezvoltarea leziunilor periapicale asociate cu reacții tisulare caracteristice reacției imunologice de tip Arthus.

Torabinejad, folosind o tehnică de imunofluorescență anticomplement, a obținut semne privind prezența complexelor imune la 23 din cele 25 biopsii periapicale. Cele două mostre negative au fost diagnosticate histologic ca țesut cicatriceal periapical. În două investigații separate autorul a determinat cantitativ concentrația serică a complexelor imune circulante, variatele clase de imunoglobuline și componenta C_3 a complementului la pacienții cu leziuni periapicale cronice.[33,36]

Rezultatele au indicat faptul că complexele imune formate în LPC sunt sau minime sau sunt limitate în interiorul leziunilor și nu intră în circulația generală. În contrast cu acesta, când s-a determinat concentrația complexelor imune în sângele circulant la pacienții cu abcese acute s-a obținut o diferență semnificativă față de lotul martor.

În concluzie, cu toate că formarea complexelor imune este un mecanism protector pentru neutralizarea și eliminarea antigenelor, acest fenomen poate iniția sau perpetua dezvoltarea leziunilor periapicale.[40]

Reacțiile de tipul IV sau reacțiile imune mediate celular sunt mediate fie prin citotoxicitatea directă sau prin eliberarea de limfokine, fie prin ambele mecanisme. Celulele citotoxice includ celulele T și celulele ucigașe (killer cells).[14]

Stern[28] a stabilit proporția variatelor tipuri de celule inflamatorii în LPC. Studiul lor a arătat că macrofagele și limfocitele constituie 80% din aceste celule.

Pollick susține că poate diferenția limfocitele B și T. Pe baza acestor studii Farber[7] a efectuat un studiu electronomicroscopic al compoziției celulare a leziunilor periapicale și a pus în evidență numeroase celule T și macrofage.

Torabinejad a folosit o tehnică de imunoperoxidază indirectă pentru a demonstra prezența și concentrația relativă a celulelor B și T și subpopulațiile lor în aceste leziuni.[35] A arătat prezența a numeroase celule B, celule T supresoare și T helper și faptul că celulele T sunt mai numeroase decât cele B. De asemenea, a găsit numeroase macrofage în LPC.

Aceste date experimentale cât și altele[27] au arătat prezența macrofagelor și a celulelor T, localizarea unei cantități semnificative pe PGE_2 și OAF în leziunile periapicale umane, ceea ce indică faptul că reacțiile imunologice mediate de celule joacă un rol semnificativ în modificările patologice din țesutul periapical.[26] Se poate trage

concluzia că producția prostaglandinelor este elementul cheie pentru distrucția osoasă în periodonțiul uman.

Pe baza literaturii de specialitate se poate afirma că patogenia leziunilor periapicale cronice este deosebit de complexă. Există o interrelație strânsă între reacțiile inflamatorii nespecifice și complicatele reacții imunologice, rezultatul final fiind distrucția limitată a țesuturilor periapicale normale și formarea bolii denumită parodontită apicală cronică.

BIBLIOGRAFIE

1 Akamine A, Anan H, Hamachi T, Maeda K - *A histochemical study of the behavior of macrophages during experimental apical periodontitis in rats.* J Endod, 1994; 20:47-48

2 Baumgartner JC, Falkner WA Jr - *Biosynthesis of IgG in periapical lesion explant cultures.* J Endod, 1991; 17:143-146

3 Baumgartner JC, Falkler WA Jr - *Detection of immunglobulins from explant cultures of periapical lesions.* J Endod, 1991; 17:105-110

4 Baumgartner JC, Falker WA Jr - *Reactivity of IgG from explant cultures of periapical lesions with implicated microorganisms.* J Endod, 1991; 17:207-212

5 Bocskay Șt, Monica Monea, Monea Al - *Comparative histomorphological aspects of cellular population from apical and marginal granulomatous tissues.* Second Endodontic World Congress, Paris 25-27 Iun 1992

6 Cynthia A Rider, Rupkalvis R, Miller AS, SY Chen - *Search for evidence of three viral agents in radicular cysts with immunohistochemistry.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1995; 80:87-91

7 Farber PA - *Scanning electronmicroscopy of cells from periapical lesions.* J Endodont, 1975; 1:291-293

8 Gell PGH, Coombs RRA - *Classification of allergic reaction responsible for clinical hypersensitivity and disease* in Clinical aspects of immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975:761

9 Glower WB, Langeland H - *Antibody formation in primates following introduction of antigenes into the root canal.* J Dent Res, 1996

10 Harmati S, Márton Ildikó - *Immunglobulinszintek vizsgálata krónikus periapikális elváltozásokban.* Fogorvosi szemle, 1985-6:18-22

11 Horiba N, Maekawa Y, Matsumoto T, Nakamura H - *A study of the distribution of endotoxin in the dentinal wall of infected root canals.* J Endod, 1990; 7:331-334

12 Horton JE, Oppenheim JJ, Mergenhagen SE - *Elaboration of lymphotoxin by cultured human peripheral blodd leukocytes stimulated with dental plaque deposits.* Clin Exp Immunol, 1973; 13:383-393

13 Jones OJ, Lally ET - *Biosmthesis of immunoglobuluin isotypes in human periapical lesion.* J Endodon, 1980; 6:672-677

14 Kettering JD, Torabinejad M - *Presence of natural killer cells in human chronic periapical lesions.* Int Endod J, 1993; 26:344-347

15 Lukic A, Arsenievic N, Vujanic G, Ramic Z - *Quantitative analysis of the immunocompetent cells in periapical granuloma: correlation with the histological characteristics of the lesions.* J Endod, 1990; 16:119-122

16 Matsuo T, Ebisu S, Shimabukuro Y, Ohtake T, Okada H - *Quantitatrve analysis of immunocompetent cells in human periapical lesions: correlations with clinical findings of the involved teeth.* J Endod, 1992; 18:497-500

17 McNicholson S, Torabinejad M, Blankenship J, Bakland L - *The concentration of prostaglandin E2 in human periapical lesions.* J Endod, 1991; 17:97-100

18 Marton IJ, Kiss C - *Characterization of inflammatory cell infiltrate in dental periapical lesions.* Int Endod J, 1993; 26:131-136

19 Mathiensen A - *Preservations and demonstration of mast cells in apical granulomas and radicular cysts.* Scand J, Dent Res 1973; 81:21

20 Morse DR - *Immunologic aspects of pulpal periapical disease.* Oral Surg Oral Med Oral Path, 1977; 43, 436-451

21 Naidorf IJ - *Inflamation and infection of the pulp and periapical tissues.* In Siskin M ed The biology of the human pulp. St Louis: CV Mosb Co, 1973:391-402

22 Naoki H, Yoshinori M, Masato I, Toru M - *Correlations between endotoxin and clinical symtoms or radiolucent areas in infectef rott canals.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1991; 71:492-495

23 Nair PN, Sjogren U, Krey G, Kahnberg KE, Sundqvist G - *Intraradicular bacteria and fungi in root - filled, asymptomatic human teeth with therapy - resistant periapicals lesions: a long-term light and electron microscopic follow-up study.* J Endod, 1990; 16:580-588

24 Perrini N, Fonzi L - *Mast cells in human periapical lesions: ultrasonic aspects and their possible physiopathological implications.* J Immunol, 1985; 11:197-202

25 Rahmat AB, Zamir H, Cristine Hayashi - *Detection of interleukin - 1 beta in human periapical lesions.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992; 73:334-336

26 Pitelli A, Artese L, Rossi S, et al - *Immune cells in periapical granumloma: morphological and unmunohistochemical characterization.* J Endod, 1991; 17(1):26-29

27 Rahmat AB, Desouga YG - *Human T lymphocytes subpopulations in periapical lesions.* Oral Surg Oral Med Oral Path, 1988; 65:763-766

28 Seltzer S, Farber AP - *Microbiologic factors in endodontology.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994; 78:634-645

29 Stashenko P, Wang CY, Nobuyuki TI - *Pathogenesis of induced rat periapical lesions.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994; 78:494-502

30 Stern MH, Dreize S, Mackler BF, Levy BM - *Antibody - producing cells in human periapical granulomas and cysts.* J Endod, 1981; 7:447-452

31 Torabinejad M - *Mediators of acute and chronic periapical lesions.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994; 78:511-521

32 Torabinejad M, Cotti Em, Jung T - *Concentrations of leukotriene B4 in symptomatic and asymptomatic periapical lesions.* J Endod, 1992; 18:205-208

33 Torabinejad M, Eby CW, Naidorf IJ - *Inflamatory and immunological aspects of the pathogenesis of human periapical lesions.* J Endod, 11, 1985

34 Torabinejad M, Bakland LK - *Immunopathogenesis of chronic periapical lesions.* Oral Surg, 1978; 46:685-689

35 Torabinejad M, Kirer RD - *Experimentally induced alterations in periapical tissues of the cat* J Dent Res, 1980:59, 87-96

36 Torabinejad M, Theofilopoulos AN, Kettering JD, Bakland LK - *Quantitation of circulating immune complexes, immunoglobulins G and M, and C³ complement in patients with large periapical lesions.* Oral Surg, 1983; 55:186-190
37 Torabinejard M, Kettering JD - *Identification and relative concentration of B and T lymphocytes in human chronic periapical lesions.* J Endodon, 1985; 11:122-125
38 Torres JO, Torebinejad M, Matiz RA , Mantilla EG - *Presence of secretory IgA in human periapical lesions.* J Endod, 1994; 20:87-89
39 Tronstad L - *Clinical endodontics.* Theieme Medical publishers Inc. New York, 1991:40-42
40 Trowbridge HO - *Immunological aspects of chronic inflammation and repair,* J Endod, 1990; 2:54-61
41 Yamasaki M, Nakane A, Kumazawa M, et al - *Endotoxin and gram negative bacteria in the rat periapical lesions.* J Endod, 1992; 18:501-504
42 Yamasaki M, Kumazawa M, Koshaka T - *Pulpal and periapical tissue reactions after experimental pulpal exposure in rats.* J Endod, 1994; 20:13-17
43 Wallstrom J, Torabinejad M, Kettering J, McMillan P - *Role of T cells in the pathogenesis of periapical lesions.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1993; 76:213-218
44 Wang CY, Stashenko P - *Characterization of bone - resorbing activity in human periapical lesions.* J Endod, 1993; 19:107-111

Simpozionul interjudeţean privind monitorizarea şi evaluarea măsurilor de control al tuberculozei

Târgu - Mureş, 21-22 mai, 1998

Gabriela Jimboreanu, Corina Mărginean

În perioada 21-22 mai 1998 s-a desfăşurat la Târgu - Mureş simpozionul cu tema "Monitorizarea şi evaluarea măsurilor de control al tuberculozei" organizat de Societatea Română de Pneumoftiziologie, filiala Târgu - Mureş.

Simpozionul s-a bucurat de o largă participare fiind prezenţi atât medici pneumoftiziologi din 10 judeţe ale ţării (Mureş, Bucureşti, Cluj, Braşov, Timiş, Galaţi, Constanţa, Alba, Hunedoara, Harghita) cât şi medici epidemiologi, microbiologi, internişti. De menţionat prezenţa televiziunii şi presei locale, atrase de subiectele de stringentă actualitate anunţate.

Comunicările prezentate şi discuţiile, deosebit de animate, au abordat aspecte privind evoluţia endemiei de tuberculoză în România şi în Judeţul Mureş în ultimii ani, obiectivele Programului de Control al Tuberculozei 1997-2000 bazat pe strategia OMS, modalităţile de realizare ale obiectivelor programului. S-a subliniat nivelul ridicat al endemiei din România, cu o incidenţă a numărului de îmbolnăviri de 107‰ de locuitori în 1996 cu creştere îngrijorătoare în ultimii ani (faţă 70‰ în 1990), ceea ce plasează România pe primul loc în Europa şi în primele 21 de ţări din lume în ceea ce priveşte incidenţa tuberculozei. Nivelul incidenţei tuberculozei din Judeţul Mureş, deşi constant situat sub nivelul valorilor medii pe ţară (90‰ în 1996), a cunoscut aceeaşi creştere după 1990.

Dintre cauzele insucceselor înregistrate s-au remarcat noncomplianţa la tratament a bolnavilor, chimiorezistenţa germenilor la bolnavii aflaţi în retratament, lipsa administrării sub strictă supraveghere a tratamentului, deficienţe în integrarea activităţilor antituberculoase în reţeaua primară de medicină generală, deficitul aprovizionării cu medicamente, personal de specialitate şi număr de paturi insuficiente, lipsa unui sanatoriu în Judeţul Mureş.

Programul Naţional de Control al Tuberculozei 1997-2000 va avea ca strategie de bază programul DOTS (Directly Observed Treatment short-course) adoptat de OMS, care este centrat pe integrarea efectivă, supervizată de specialişti, a depistării precoce, administrării sub directă observare a tratamentului şi monitorizării evoluţiei bolnavilor în activitatea curentă de asistenţă primară. Aplicarea strictă a programului va permite scăderea numărului de surse bacilifere contagioase şi a endemiei.

Au fost prezentate lucrări de interes privind analiza rezultatelor chimioterapiei, evoluţia bacteriologică şi radiologică a tuberculozei cu germeni chimiorezistenţi sub tratamentul cu droguri de rezervă, îmbolnăvirile determinate de micobacteriile atipice.

Discuţiile au abordat şi modalităţile de tratament la bolnavii polichimiorezistenţi în unităţi centralizate pe ţară, înalt dotate tehnic şi cu specialişti, precum şi necesitatea acordării din partea tuturor cadrelor medicale şi a forurilor administrative a unei atenţii sporite tuberculozei, problemă prioritară de sănătate publică.

Tratamentul endoscopic al stricturilor uretrale prin abord bifocal

Cristi Catarig, Dorin Nicolescu, Bakos Ioan

Stricturile uretrale indiferent de etiologie sunt astăzi rezolvate în mod primordial prin uretrotomie internă. În această lucrare ne propunem evaluarea unor variante tehnice endoscopice de excepție folosite în tratamentul stricturilor uretrale dificile, stricturi care nu au putut fi rezolvate prin uretrotomie internă clasică. Variantele endoscopice prin „abord bifocal" (uretral și vezical) sunt: introducerea anterogradă a sondei de ghidaj, injectarea de albastru de metilen suprapubian, forajul zonei infranșisabile pe Benique sau incizia țesutului scleros prin transiluminare. La toți acești bolnavi în prealabil s-a efectuat cistostomie de derivație. Studiul retrospectiv se bazează pe experiența și cazuistica Clinicii Urologice Târgu - Mureș din perioada 1983-1996. În această perioadă s-au practicat 68 uretrotomii interne prin abord bifocal la un număr de 52 bolnavi cu vârste între 23 și 76 ani. În majoritatea cazurilor a fost vorba de stricturi posttraumatice sau posturetroplastie. Rezultatele au fost interpretate prin prisma parametrilor urmăriți: - criterii subiective: IPSS L; - criterii obiective: ex de urină, urocultură, flux urinar mediu, reziduu vezical, radiologic (stric justificat). S-au obținut rezultate favorabile în 38 cazuri (73%) și nefavorabile în 14 cazuri (27%). În concluzie: - abordul bifocal în stricturile uretrale este o metodă de excepție care se aplică cazurilor la care uretrotomia internă nu este eficientă; - se aplică numai la bolnavii care au o cistostomie preoperatorie; - bolnavii supuși acestui procedeu au fost în general persoane tarate, vârstnici; - acest procedeu nu exclude o ulterioară operație deschisă.
Cuvinte cheie: uretră, strictură, abord bifocal

Urethral strictures (US) regardless of ethiology are today resolved by internal urethrotomy (UI). In this paper we evaluated some exceptional variants of endoscopic techniques used in the treatment of difficult urethral strictures, that can not be done by classical internal urethrotomy (UI). The endoscopic variants through "bifocal approach" (urethral and vesical) are: anterograde introduction of the guiding sonde, injection of blue metilen in the suprapubian zone, drilling of infransisable zone on Benique or incision of scar tissue by transillumination. To all these patients, first of all derivation cystostomy was done. The after study is based on experience and casuistic of the Clinic of Urology Târgu - Mureș in 1983-1996. In this period 68 IU were done to 52 patients aged 23 to 76 by bifocal approach. The results were interpreted according to the parameters: - subjective criteria: IPSS L; - objective criteria: urine examination, uroculture, urinary medical flux, vesical residue, radiological. Favorable results were got in 38 cases (78%) and unfavorable in 14 (27%). The conclusions are: the bifocal approach in US is an exceptional method which applies to the cases to which IU is not efficient. It is applied only to those patients which have a cystostomy. The patients generally were old an sick people. This procedure doesn't exclude an open surgery made afterwardws.
Key words: *urethra, strictures, bifocal approach*

Stricturile uretrale (SU), indiferent de etiologie, sunt astăzi rezolvate în mod primordial prin uretrotomie internă (UI).[10]

SU, mai ales cele iatrogene și posttraumatice, prin complicațiile lor imediate și sechelele tardive pot ridica probleme diagnostice și terapeutice deosebite.[16,17,19]

În această lucrare ne propunem evaluarea unor variante tehnice endoscopice de excepție folosite în tratamentul SU dificile, stricturi care nu au putut fi rezolvate prin UI clasică.

Clinica Urologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 11.04.1997
Adresa pentru corespondență: Cristi Catarig, Clinica Urologică, UMF Târgu - Mureș

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul retrospectiv efectuat prezintă variantele endoscopice prin „abord bifocal" (uretral și vezical) folosite în tratamentul SU dificile. Aceste variante tehnice sunt: introducerea anterogradă a sondei de ghidaj, injectarea de albastru de metilen suprapubian, forajul zonei infranșisabile pe Benique și incizia țesutului scleros prin transiluminare. Menționăm că tutror acestor bolnavi în prealabil li s-a efectuat cistostomie de derivație.[19,22]

Studiul se bazează pe experiența și cazuistica Clinicii Urologice din Târgu - Mureș în perioada 1983-1996.

În această perioadă s-au practicat 68 UI prin abord bifocal la un număr de 52 bolnavi.

Intervalul de vârstă al bolnavilor a fost cuprins între 23 și 76 ani.

Majoritatea bolnavilor au fost supuși anterior la mai multe UI sau a fost vorba de SU posturetroplastie (Tabelul I).

Tabelul I

Nr. bolnavi	Nr. UI	%
13	1	25,00
16	2	30,77
14	3 și peste	26,92
8	1 uretroplastie	15,39
1	2 uretropastii	1,92
Total: 52		100,00

La cei 52 bolnavi s-au efectuat 68 ședințe de UI prin abord bifocal. Acest lucru derivă din faptul că în 14 cazuri (26,92%) prima ședință de uretrotomie a fost ineficientă, fiind urmată de altele cu rezultat final favorabil în 10 cazuri sau soldate cu eșec în 4 cazuri.

Luând în discuție etiologia SU supuse rezolvării prin abord bifocal, menționăm că ponderea o dețin SU posttraumatice: 25 (48,08%) și iatrogene: 19 (36,53%) cazuri (Tabelul II).

Tabelul II

Etiologie	Nr. bolnavi	%
Posttraumatice	25	48,08
Iatrogene	19	36,53
Inflamatorii	8	15,39
Total	52	100,00

Pe lângă SU posttraumatice se observă un număr crescut de SU iatrogene, datorat în principal extinderii vertiginoase a operațiilor transuretrale pentru afecțiuni ale prostatei sau vezicii urinare.[20,21] Rezolvarea prin abord bifocal s-a impus datorită existenței unor stricturi dificile, a orificiilor pseudouretrale, a stricturilor infranșisabile sau a uretrei obliterate complet. Localizarea acestora a fost în majoritatea cazurilor la nivelul uretrei bulbare și membranoase.[19,22]

Variantele endoscopice prin „abord bifocal" (uretral și vezical) folosite în rezolvarea SU dificile au fost: introducerea anterogradă a sondei de ghidaj, injectarea de albastru de metilen suprapubian, forajul zonei infranșisabile pe Benique și incizia țesutului scleros prin transiluminare (Tabelul III).

La toate cazurile la care s-au practicat aceste tipuri de intervenții în prealabil s-a efectuat cistostomie de derivație percutanată sau clasică.[1,9,11]

Tabelul III

Variantă tehnică	Nr.	%
Sonda de ghidaj anterograd	13	25,00
Injectare de albastru de metilen suprapubian	9	17,30
Foraj de Benique	16	30,77
Incizia țesutului scleros prin transiluminare	14	26,93
Total	52	100,00

În caz de impas, nu s-a renunțat la uretrotomie, ci s-a trecut la înlocuirea și completarea procedeului prin abord bifocal, fie în aceeași ședință, fie în alta efectuată ulterior.[11] În 9 cazuri vizualizarea mai multor orificii pseudouretrale și imposibilitatea depistării celui real cu cateterul uretral a impus injectarea de albstru de metilen suprapubian. Colorantul ajunge în uretră în momentul evacuării prin comunicarea reală care va fi depistată optic. Ulterior se introduce cateterul uretral și se efectuează uretrotomia cu incizie la ora 12.[19]

O situație deosebită au reprezentat-o cei 43 bolnavi cu SU posttraumatice, stricturi recidivate după uretroplastie sau iatrogene și care au dezvoltat zone întinse de fibroză cicatriceală periuretrală, stricturi fără lumen sau calusuri fibroase stenozante. Și în aceste cazuri s-a efectuat UI prin abord bifocal.

În 13 cazuri s-a reușit cateterismul anterograd al uretrei introducând prin orificiul de cistostomie cistoscopul în vezică sau uretrotomul optic în uretra posterioară până la nivelul stricturii. Acest abord permite cateterismul anterograd, la vedere, a uretrei cu o sondă uretrală introdusă prin cistoscop sau uretrotom. După depășirea stricturii sonda ajunsă în uretra anterioară este identificată cu ajutorul uretrotomului introdus retrograd și care secționează ghidat strictura uretrală.[1,9,12,16]

La 30 bolnavi cu ruptură de uretră, deplasarea bonturilor uretrale sau dezvoltarea calusurilor fibroscleroase, lumenul uretral era complet obstruat, motiv pentru care și în aceste cazuri abordul bifocal a fost salutar. S-au folosit 2 modalități:

1. Transiluminarea diafragmului scleros cu ajutorul ureteroscopului introdus în uretra posterioară prin orificiul preexistent de cistostomie - diafanoscopia. Uretrotomul optic se introduce până la strictură și, suprimând sursa de lumină a uretrotomului se identifică prin diafragmul scleros lumina ureteroscopului, incizând progresiv până când uretrotomul

pătrunde în uretra posterioară.[1,9,13,15,23] Acest procedeu a fost folosit în 14 cazuri.

2. O altă modalitate de rezolvare prin abord bifocal, folosită în 16 cazuri, a constat în introducerea unui dilatator Benique prin orificiul de cistostomie până la nivelul stricturii. Cu uretrotomul optic se vizualizează centrul zonei care proemină în lumenul uretrei sănătoase și se sesizează optic mișcările vârfului Benique-ului. La acest nivel se practică incizii repetate, pas cu pas ale țesutului fibros, până când vârful Benique-ului menținut în tensiune apare la nivelul zonei incizate. Țesutul scleros se incizează apoi la ora 12 până când uretrotomul poate pătrunde ușor în vezică, retrăgându-se simultan și dilatatorul Benique.[11,12,15,17] Pacienții tratați, pe lângă particularitatea stricturilor, au fost în majoritatea cazurilor vârstnici și cu tare organice asociate (cardiace, pulmonare, hepatice etc.). Anestezia folosită a fost una de conducere alternând preferințele, de la caz la caz, între cea rahidiană și peridurală. În nici un caz nu s-a apelat la anestezie locală sau sedanalgie, folosite însă cu succes în stricturile simple.[6]

Bolnavilor care au prezentat infecții urinare li s-a administrat o antibioterapie țintită, începută preoperator și continuată după scoaterea sondei până la sterilizarea urinii.[10] Ținând cont de particularitățile acestor SU, postoperator sonda uretrovezicală Foley (16 Ch sau 18 Ch) a fost menținută pentru o perioadă de 3 săptămâni în scop de modelare și vindecare locală.[3,18]

REZULTATE

Pentru urmărirea eficienței UI prin abord bifocal s-au luat în considerare criterii subiective și criterii obiective.[2,22]

1. Criteriile subiective: scor simptomatic (IPSS) și calitatea vieții (L). Rezultatele au fost considerate bune când s-a obținut ameliorarea scorului simptomatic și s-a îmbunătățit calitatea vieții.

2. Criteriile obiective: examen de urină, urocultură, flux urinar mediu, reziduu vezical determinat ecografic, ecografia uretrei, radiologic (strict justificat).[2,17,22]

Investigația urodinamică a fost considerată cu rezultat bun când bolnavul a prezentat un flux urinar mediu de cel puțin 10 ml/sec.

În cadrul examinării ecografice rezultatul a fost considerat bun când nu a existat reziduu vezical sau acesta a fost neglijabil. Explorarea radiologică, urografia cu clișeu micțional și uretrocistografia retrogradă s-au efectuat numai la cazurile care au fost rezolvate cu dificultate și la care exista suspiciunea unei recidive.

Urmărirea bolnavilor postoperator s-a făcut prin controale periodice efectuate la intervale de 1,3,6,12 luni și apoi anual.[22]

Rezultatele au fost bune în 38 cazuri (73%) și nefavorabile în 14 cazuri (27%) (Tabelul IV).

Tabelul IV

Rezultat	Nr.	%
Bun	38	73,00
Rău	14	27,00
Total	52	100,00

S-a observat că rezultate nefavorabile s-au obținut în cazul stricturilor posttraumatice sau cu recidive după uretroplastie, iar cele favorabile în cazul stricturilor de etiologie iatrogenă.[17,21] În funcție de lungimea stricturii, rezultate comparativ bune s-au obținut după uretrotomie efectuată pentru stricturi scurte (0,5 - 1 cm). Rezultatele au fost rele la cei cu deplasări ale bonturilor uretrale, cu stricturi lungi situate la nivelul segmentelor bulbar și membranos ale uretrei.[2,21]

DISCUȚII

SU, indiferent de etiologie, sunt astăzi rezolvate în mod primar prin UI, o intervenție minim agresivă, precisă și cu un coeficient de fiabilitate crescut față de uretroplastie.[9,10,11,17,23] SU, mai ales cele posttraumatice, sunt consecința țesutului fibroscleros cicatricial care se dezvoltă în focarul traumatic în urma vindecării leziunilor. În acest țesut apariția rapidă a restricturării după uretroplastie este destul de frecventă.[1,12,13,15,21]

O situație deosebită o reprezintă cazurile cu SU posttraumatice, stricturi recidivate după uretroplastie sau iatrogene și care au dezvoltat zone de fibroză cicatriceală periuretrală sau calusuri fibroase. În aceste situații dificile se impune cu precădere folosirea variantelor tehnice particulare de rezolvare a SU prin „abord bifocal" (sonda de ghidaj anterograd, injectare de albastru de metilen suprapubian, foraj de Benique, incizia țesutului scleros prin transiluminare). De alegerea judicioasă a uneia dintre ele sau de combinarea lor depinde obținerea rezultatelor favorabile.[9,11,17,19,23]

O alternativă relativ recentă este liza țesutului fibros cicatriceal prin utilizarea laserului sau aplicarea unor proteze uretrale "wall-stent". Utilizarea laserului în tratamentul SU are avantaj teoretic asupra cuțitului rece al uretrotomului prin faptul că produce o traumă mică local, reduce modificările inflamatorii, fiind și un procedeu virtual nesângerând ce permite un control excelent al tăierii printr-o vizualizare liberă, fără sângerare.[7,18]

Avantajele folosirii stenturilor uretrale rezultă din faptul că sunt ușor de fixat și îndepărtat, fiind și economice. Aceste caracteristici

au impus folosirea lor la pacienți cu stricturi uretrale indiferent de etiologie și caracteristici.

CONCLUZII

-abordul bifocal în SU este o metodă de excepție care se aplică cazurilor la care UI nu este eficientă;

-se aplică numai la bolnavi care au o cistostomie preoperatorie;

-bolnavii supuși acestui procedeu sunt în general persoane tarate, vârstnici;

-nu se exclude o ulterioară operație deschisă.

BIBLIOGRAFIE

1 Albers P, Fichtner J, Muller SC - *Urethral stricture - therapeutic results and experiences.* Aktuel Urol, 1996; 38:104-107

2 Albers P, Fichtner J, Bruhl P et al - *Long term results of internal urethrotomy.* J Urol, 1996; 156, 18:1611-1614

3 Fishman IJ - *Experience with an hydraulic ballon urethral dilator for office and self dilatation.* J Urol, 1992; 147,4:287 A

4 Pierre Conort, Richard F, Chatelain Ch - *Spiral urethral endoprothesis for the treatment of complicated recurrent urethral stricture.* J Urol, 1992; 147, 4:290 A

5 Yachia D, Beyar M - *The use of three types of self-expanding and self-retaining temporary coil stents in the treatment of recurrent strictures in various parts of the uretra.* J Urol, 1992; 147, 4:396 A

6 Teichman JMH, Nikv DS - *The use of intra urethral submucosal lidocaine for direct visual internal urethrotomy.* J Urol, 1992; 147, 4:370 A

7 Blitz FB, Levine AL - *Treatment of anterior and posterior urethral strictures with Nd: YAG contact tip laser visual internal urethrotomy.* J Urol, 1992; 147, 4:370 A

8 Parikh AM, Milroy EJG - *Precaution d'utilisation et complications de la prothese Urolume Wallstent.* Eur Urol, 1995; 27:1-7

9 Blandy J - *Operative Urology.* Blackwell Scientific Publications Oxford, 1978:218-219

10 Nicolescu D - *Stricturile uretrale inflamatorii nespecifice* în: Tratat de Patologie Chirurgicală sub redacția E Proca, Ed Medicală, București, 1984; 520-522

11 Matouschek E - *Urologic Endoscopic Surgery.* BC Decker Inc, Toronto, Philadelphia, 1989; 48-57

12 Guille F, Cipolla B, Leveque JM et al - *Early endoscopic realignment of complete traumatic rupture of the posterior urethra.* Br J Urol, 1991; 68:178-180

13 Niesel T, Moore RG, Alfert HJ et al - *Alternative endoscopic management in the treatment of urethral strictures.* J Endourol, 1995; 9:31-39

14 Nissenkom I - *A simple nonmetal stent for treatment of urethral strictures; a preliminary report.* J Urol, 1995; 154:1117-1118

15 Quint HJ, Stanisic TH - *Above and below delayed endoscopic treatment of traumatic posterior urethral disruptions.* J Urol, 1993; 149, 3:484-487

16 Sachse H - *Die Sichturethrotomie mit scharfen Schnitt, Indikationen-Technik-Ergebnisse.* Urologe A, 1978; 17:177-181

17 Sachse H - *Die interne Urethrotomie.* Z Urol Nephrol, 1980; 73:327-329

18 Vicente J, Salvador J, Caffaratti J - *Endoscopic urethrotomy versus urethrotomy plus Nd-YAG laser in the treatment of urethral stricture.* Eur Urol, 1990; 18:166-168

19 Catarig C, Nicolescu D - *Variante tehnice particulare de tratament endoscopic a stricturilor uretrale.* Volum: Sesiunea Academiei Târgu - Mureș, 1994; 7 mai

20 Catarig C, Osan V, Nicolescu D - *Incidența stricturilor uretrale după operațiile pentru adenom de prostată.* Volum de Rezumate, Sesiunea Academiei Târgu - Mureș, 1995; 19 mai

21 Nicolescu D, Boja R, Catarig C et al - *Locul uretrotomiei interne optice (UIO) în tratamentul stricturilor uretrale posttraumatice.* Al II-lea Congres National de Urologie Iași, 1992; 1-3 oct

22 Catarig C, Nicolescu D, Osan V et al - *Rezultate tardive în uretrotomia internă optică.* Al VI-lea Simpozion Național de Endourologie, Oradea, 1996; 1-4 mai

23 Boiboreanu P - *Tratamentul endoscopic al stricturilor uretrale,* în Bazele chirurgiei endourologice sub red D Nicolescu, Ed Dinamis Print, Timișoara, 1997; 43-58

Strategia noastră operatorie în litiaza vezicală

Ladislau Schwartz, Dorin Nicolescu

Tratamentul litiazei vezicale ridică o serie de probleme de strategie operatorie. În Clinica Urologică din Târgu-Mureş, într-o perioadă de 10 ani (1985-1994) autorii au efectuat 1243 de intervenţii pentru litiază vezicală. Concluziile lucrării sunt: 1. Litiaza vezicală poate fi rezolvată astăzi în peste 90% din cazuri pe cale endoscopică. 2. Afecţiunile aparatului urinar inferior, fie cauze ale litiazei vezicale, fie independente de ea, pot fi rezolvate de asemenea pe cale endoscopică, în mod concomitent sau succesiv. 3. Cistolitotomia îşi păstrează locul bine definit în arsenalul terapeutic a litiazei vezicale (9,5% din cazuistica noastră).

Cuvinte cheie: vezică, litiază, tratament, strategie.

The treatment of the bladder lithiasis raises a lot of problems regarding the operating strategy. In the Clinic of Urology of Târgu-Mureş, România, in a period of 10 Years (1985-1994) the authors performed 1243 operations of bladder lithiasis. The conclusions of this paper are: 1. The bladder lithyasis can be resolved today in more than 90% of the situations by endoscopic approach. 2. The diseases concerning the lower urinary tract, found in the situations above, can be also resolved by endoscopic procedure, at the same or in a later occasion. 3. The open surgery has a very well defined indication (9,5% of our patients were resolved by this procedure).

Key words: bladder, lithiasis, treatment, strategy

Cel mai vechi calcul vezical a fost descoperit în pelvisul unei mumii egiptene la El Amara. El a fost distrus apoximativ 7000 de ani mai târziu, în timpul bombardamentului Muzeului Spitalului din Middlesex, unde mai putea fi admirat în anul 1941. Această scurtă anecdotă demonstrează vechimea acestei boli şi progresul tehnic realizat în tratamentul său.[1]

Litiaza vezicală este în majoritatea cazurilor un semn "reflex" al unui dezechilibru nutriţional la copil, al unei staze urinare cauzate de un obstacol subvezical la bărbat şi/sau a prezenţei unui corp străin intravezical la femei.

Dacă "litiaza organică" poate fi influenţată profilactic şi terapeutic prin metode nonchirurgicale, "litiaza de organ" prin multitudinea afecţiunilor care concură la apariţia ei ridică o serie de probleme de strategie operatorie atât în vederea rezolvării litiazei propriu-zise cât şi a afecţiunilor coexistente. Parametrii morfologici (numărul, mărimea, compoziţia chimică) ai calculilor precum şi gravitatea afecţiunilor asociate pot fi tot atâtea elemente hotărâtoare în alegerea modalităţii optime de rezolvare a lor.

Clinica Urologică, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 03.03.1997
Adresa pentru corespondenţă: Schwartz Ladislau, Clinica Urologică, 4300Târgu-Mureş str.Gh.Marinescu nr.1. România

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada 1985-1994 (10 ani) în Clinica Urologică din Târgu-Mureş au fost efectuate 1243 tratamente pentru litiază vezicală. Repartiţia pe sexe este net favorabilă sexului masculin: 1215 (97,74%) cazuri faţă de 28 (2,26%) la femei. Explicaţia acestui fenomen rezidă în etiopatogenia litiazei vezicale, dominată net de obstrucţia subvezicală la bărbaţi şi existenţa unui corp străin la femei (mult mai rar alte cauze) (Tabelul I şi II).

Tabelul I

Etiologia litiazei vezicale la bărbaţi	N	%
Secundară		
Adenom de prostată	826	68
Strictură ureterală	146	12
Cancer de prostată	73	6
Sceloză de col	85	7
Vezică neurogenă	12	1
Primitivă		
Boală litiazică	73	6
Total	1215	100

Din totalul de 1243 de litiaze vezicale s-au practicat 1126 litotriţii vezicale (transuretrale, suprapubiene) şi 117 cistolitotomii (Tabelul III).

Trebuie menţionat faptul că toate litiazele vezicale la femei au fost rezolvate prin litotriţie

Tabelul II

Etiologia litiazei vezicale la femei	N	%
Operații ginecologice		
Operația cezariană	7	25
Histerectomie subtotală	4	14
Colpoperineorafie	2	7
Alte cauze		
Strictură ureterală	3	11
Tumoră vezicală	4	14
Boală litiazică	3	11
Prolaps uterin	1	3
Cistorectocel	4	14
Total	28	100

Tabelul III

Modalitatea de tratament a litiazei vezicale	N	%
Litotrții vezicale		
Transuretrale	1069	86
Suprapubiene	57	4,5
Extracorporeale	0	0
Cistolitotomii	117	9,5
Total	1243	100

Tabelul IV

Adenom de prostată + litiază vezicală		826 / 1215 cazuri	
Ședința I	Ședința II	N	%
Litotriție	TUR.P	235	28
Litotriție + TUR.P / ITUP		482	58
Cistolitotomie + enucleere		82	10
Cistolitotomie	TUR.P / ITUP	27	4
Total		826	100

Tabelul V

Strictură ureterală + litiază vezicală		146 / 1215 cazuri	
Ședința I	Ședința II	N	%
Uretrotomie + litotriție		49	33,5
Uretrotomie	Litotriție	66	45,2
Litotriție suprapubiană	Uretrotomie	31	21,3
Total		146	100

Tabelul VI

Cancer de prostată + litiază vezicală		73 / 1215 cazuri	
Ședința I	Ședința II	N	%
Litotriție + deblocare col		47	64,3
Litotriție suprapubiană	Deblocare col	26	35,7
Total		73	100

Tabelul VII

Scleroză de col + litiază vezicală		85 / 1215 cazuri	
Ședința I	Ședința II	N	%
Sfincterotomie internă + litotriție		85	39

transuretrală.[7,8] În funcție de etiologie, la 20/28 bolnave s-au practicat următoarele intervenții endoscopice în aceeași ședință:

- extragerea firului nerezorbabil, 13 bolnave
- uretrotomie Otis, 3 bolnave
- TUR.V, 4 bolnave

Operațiile asociate pentru afecțiunile cauzatoare ale litiazei vezicale la bărbați s-au efectuat la un număr de 1130/1215 cazuri, excepție făcând doar cei cu boala litiazică la care ulterior s-a instituit profilaxia prin regim alimentar sau/și medicamentos al recidivei calculoase, respectiv cei suferinzi de vezică neurogenă. Intervențiile asociate au fost executate fie în aceeași ședință cu ablația calculilor, fie într-o ședință ulterioară, respectând aceeași cale de abord cu cea a litiazei sau trecând în ședința a doua la o cale mai puțin agresivă pentru rezolvarea bolii asociate. (Tabelele IV, V, VI și VII)

Tehnicile de litotriție vezicală (transuretrală sau suprapubiană) folosite în Clinica Urologică Târgu-Mureș sunt următoarele: litotriția mecanică Punch, litotriția mecanică clasică Hendrickson, litotriția electrohidraulică[2] și litotriția cu ultrasunete. Cu toate că există posibilitatea,[4] nu s-a efectuat nici o litotriție vezicală extracorporeală deoarece în opinia noastră este o metodă mult prea costisitoare.[7] La aproape 90% din cazuri am utilizat litotriția mecanică Punch ca monoterapie, iar în 10% din cazuri în combinație cu una dintre celelalte tehnici enumerate.

DISCUȚII

Tratamentul litiazei vezicale urmărește un scop dublu: ablația calculilor și rezolvarea concomitentă sau succesivă a afecțiunilor uretro-vezicale, fie cauze ale litiazei vezicale (stricturi, adenom sau cancer de prostată, scleroză de col, corp străin intravezical, etc.), fie independente (tumoare vezicală).[6,7] În consecință, în stabilirea strategiei operatorii trebuie luate în considerare atât o serie de elemente definitorii pentru litiaza vezicală, cât și date cât mai complete în legătură cu bolile asociate. In acest sens, prin metodele investigatorii imagistice încercăm întotdeauna să aflăm în preoperator cât mai multe date în legătură cu presupusa compoziție chimică a calculilor, elementul principal care le determină

duritatea, precum și despre numărul, dimensiunile, forma și suprafața lor (neregulată, rugoasă, netedă, etc.). Prin aceleași metode investigatorii imagistice (urografie i.v. cu clișeu micțional și postmicțional, cistografie de umplere și cu clișeu micțional, ecografie suprapubiană sau/și transrectală, etc.) ne orientăm asupra permeabilității uretrei, calibrului ei, dimensiunile adenomului, eventuala coexistență a tumorilor vezicale sau prezența corpilor străini intravezicali. În posesia tuturor acestor date se conturează strategia operatorie. Decizia finală va ține cont bineînțeles și de starea generală a bolnavului, eventualele tare organice asociate, în așa fel încât intervenția să fie minim agresivă, de durată scurtă și cu eficiență maximă.

Pe baza experienței proprii, subliniem faptul că în Clinica Urologică Târgu-Mureș peste 90% din totalul litiazelor vezicale se rezolvă prin litotriție vezicală,[6,7,8] iar dintre metodele de litotriție care ne stau la dispoziție, litotriția mecanică Punch[5] întrunește toate criteriile pentru o litotriție corectă, rapidă, eficientă și puțin costisitoare. Ea poate fi utilizată în peste 90% din cazuri ca monoterapie, iar în rest în combinație cu celelalte tehnici endoscopice.

Litotriția vezicală are însă și contraindicații (Tabelul VIII).

Tabelul VIII

Contraindicații ale litotriției vezicale
Litiază vezicală multiplă cu calculi mari și duri
Litiază vezicală + Adenom de prostată voluminos
Litiază vezicală + Stare febrilă (infecție urinară, adenomită)
Litiază vezicală + Tumoare vezicală inoperabilă transuretral

În toate aceste situații indicăm cistolitotomia, efectuată singular sau în combinație cu alte intervenții, în raport cu maladia asociată.

În sfârșit, subliniem faptul că toate intervențiile care au vizat tratamentul litiazei vezicale le-am efectuat în anestezie peridurală sau rahidiană, acest tip de anestezie oferind confort maxim atât chirurgului cât și pacientului, având riscuri minime pentru pacient.

CONCLUZII

Astăzi, tratamentul de elecție al litiazei vezicale, indiferent de etiopatogenia ei, este litotriția vezicală, efectuată fie pe cale transuretrală, suprapubiană sau extracorporeală. În statistica proprie acest tip de tratament s-a putut efectua în 90,5% din cazuri.

Tratamentul bolilor aparatului urinar inferior, fie cauze, fie independente de litiaza vezicală este tot endoscopic, acesta putându-se efectua ori concomitent cu litiaza vezicală, ori într-o ședință ulterioară.

Cistolitotomia, efectuată singular sau în combinație cu alte intervenții în raport cu maladia asociată, își păstrează locul bine definit în arsenalul terapeutic al litiazei vezicale, procentual sub 10% din cazuistica proprie.

BIBLIOGRAFIE

1 Mauermayer W - *Transurethrale operationen*: Die Lithoripsie. Springer Verlag, 1981; 393-402

2 Withead - Leiter - *Current operative urology*. Experience with the electrohydraulic disintegrator, Springer Verlag 1987:943-950

3 Schüller J - *Instrumentelle und operative harnsteinentfernung*. Urolge B 1989; suppl:12-16

4 Hendrick Vandeursen, Luc Baert - *Extracorporeal shock wava lithotripsy monotherapy for bladder stones with the second generation lithotriptors*. J Urol, 1990; 143:18-20

5 Nicolescu D, Catarig C, Schwartz L, Cantăr C - *De ce preferăm litotriția Punch în litiaza vezicală*? Comunicare la Primul Simpozion Național de Endourologie, Târgu-Mureș, 1991

6 Schwartz L, Nicolescu D - *Strategia operatorie a adenomului de prostată asociat cu litiaza vezicală secundară*. Al Doilea Simpozion Național de Endourologie Timișoara, 1992

7 Schwartz L, Catarig C, Imbaruș M, Negruț I, Nicolescu D - *Tactica și tehnica noastră de litotriție vezicală*. Comunicare la Al Patrulea Simpozion Național de Endourologie București, 1992

8 Schwartz L, Oșan V, Negruț I, Nicolescu D - *Considerații pe marginea litiazei vezicale secundare operațiilor obstetrico-ginecologice*. Comunicare la Sesiunea științifică a cadrelor medicale, UMF Târgu-Mureș, 1995

Prezentare de caz

Teratom mediastinal

Alexandru Boțianu[1], Mircea Buruian[3], Petre Boțianu[1], Alexandrina Ioniță[2], Anca Sin[4], Ion Pribac[5], Vasile Damian[1], Dan Cozma[1], Gabriela Jimboreanu[5], Corina Mărginean[5], Corina Popovici[6], Ion Ilca[1], Marcel Hârbu[1]

Teratomul mediastinal sau chistul dermoid al mediastinului este o formațiune ce derivă din toate cele 3 foițe embrionare. Se mai numește disembriom heteroplastic. Reprezintă aproximativ 10-18% din toate tumorile mediastinului. Ele se dezvoltă din organe și țesuturi care nu au omolog local în mediastin. Marea lor majoritate (90-95%) sunt benigne. Autorii prezintă cazul bolnavei B.I., 46 ani, internată prin transfer de la Clinica de Pneumoftiziologie pentru dureri la nivelul hemitoracelui drept și dispnee, accentuate în decubit, tuse iritativă, transpirații nocturne, febră, astenie. Examenul radiologic arată o opacitate ovalară inomogenă parahilară dreaptă, cu dimensiuni de 7x8 cm, bine delimitată, de intensitate subcostală, nedetașabilă de umbra cardiacă. Examenul CT evidențiază o tumoră în mediastinul anterior și mijlociu ce conține atât densități specifice țesutului grăsos cât și calcificări care vin în contact intim cu vasele mari adiacente. Pleurezie. S-a intervenit chirurgical prin toracotomie postero-laterală dreaptă standard, practicându-se extirparea formațiunii cu vindecarea bolnavei.

Cuvinte cheie: teratom mediastinal, tratament chirurgical.

The mediastinal teratoma or dermoid cyst of the mediastinum is a tumor derived from all the 3-embrional layers. It is also called a heteroplastic disembryoma. It accounts for approximately 10-18% of all mediastinal tumors. It consists of tissues and organs that have no homologies in mediastinum. Their large majorities (90-95%) are benign. The authors report the case of patient BI, 46 years old, admitted for right thoracic pain, dyspneea increased in recumbent position, irritative cough, nocturnal sweating, fever, asthenia, patient transferred from the Pneumophtisiologic Clinic. Chest x-rays show: right parahilary inhomogeneous oval opacity with the size 7X8 cm, well separated, of a subcostal intensity, unseparable from the cardiac shadow. CT examination shows a tumor lying in the anterior middle mediastinum, with tomodensitometric values of the fat tissue as well as calcifications, in an intimate contact with the adjacent big vessels. Pleural effusion. The patient underwent surgical treatment by a standard right posterolateral thoracotomy tumor extirpation being performed. Full recovery.

Key words: mediastinal teratoma, surgical treatment

Teratomul mediastinal sau chistul dermoid mediastinal este o disembrioplazie heteroplastică situată de obicei în mediastinul anterior și inferior. Mai rar, poate fi întâlnit și în etajul superior.

Clasificarea modernă a tumorilor mediastinale este următoarea[1,2]:

Compartiment anterior	Compartiment visceral	Șanț paravertebral
Timom	Chist enterogen	Neurinom – Schwanom
Tumoră cu celule germinale	Limfom	Neurofibrom
Limfom	Chist pleuropericardic	Schwanom malign
Limfangiom	Granulom mediastinal	Ganglioneurom
Hemangiom	Hamartom limfoid	Ganglioneuroblastom
Lipom	Chist mezotelial	Neuroblastom
Fibrom	Chist neuroenteric	Paragangliom
Fibrosarcom	Paragangliom	Feocromocitom
Chist timic	Feocromocitom	Fibrosarcom
Chist dermoid	Chist al ductului toracic	Limfom
Adenom paratiroidian		
Tiroidă ectopică		

[1]Clinica Chirurgicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[2]Clinica ATI II, Târgu-Mureș
[3]Clinica Radiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[4]Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[5]Clinica de Pneumoftiziologie, Târgu-Mureș
[6]Clinica Chirurgicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție:04 05 1998
Adresa pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgicală II, str. Gh. Marinescu nr. 1, 4300 Târgu - Mureș

Prima descriere datează din anul 1810 și îi aparține lui Rubino de Parma. Cea mai completă analiză a acestor formațiuni, pe 360 de cazuri studiate, a fost făcută de către Coury în teza sa de doctorat în anul 1945. Termenul de "teratom mediastinal" este destul de larg. Denumirea de chist dermoid este considerată improprie pentru că formațiunea conține în structura sa elemente din toate cele trei foițe embrionare: mezoderm, ectoderm și endoderm. Alte denumiri sunt: teratom embrionar, tumoră teratoidă. Cea mai corectă denumire, de "disembriom heteroplastic" îi aparține lui Coury. În limbajul clinic curent se utilizează mai frecvent termenul de chist dermoid.

Teoriile patogenice nu reușesc să explice toate problemele ridicate de aceste formațiuni. Principalele teorii sunt următoarele[3]:

1. Teoria **malformației** (Schumberger) din organele vecine (esofag, tiroidă, timus, aparat respirator) explică prezența în chistul dermoid a epiteliului cilindric cu cili vibratili și a epiteliului pavimentos.

2. Teoria **bigerminală** (Geoffroy de Saint Hilaire) susține că doi feți gemeni se dezvoltă inegal, unul incluzându-l pe celălalt. Chistul dermoid este relicvatul embrionar al foetusului inclus. Cazul pe care îl prezentăm susține această ipoteză prin aspectul său de "rulaj de foetus pietrificat".

3. Teoria **incluziunii** (Verneuil) susține o inclavare cutanată a embrionului, din care o parte rămâne pentru a zace în spate, în timp ce dezvoltarea fetală ar fi inclavată în sânul altor țesuturi și ar duce la formarea unui chist. Este o teorie mai veche (1852) care nu mai este acceptată în această formulare inițială.

4. Teoria **monogerminală** are două variante:

-teoria **blastomerică** (Roux, Bennet, Willms, Lecine) explică complexitatea disembrioplazică, dar nu poate explica sediul mediastinal și structura tridermică.

-teoria **partogenezei gonadoblastice**. Celulele gonadoblastice sunt celule de reproducere primitivă care iau naștere între mezoderm și ectoderm și migrează pe cale vasculară după care se fixează pe fața profundă a viitorului epiteliu germinativ. Unele dispar, altele se fixează accidental în capilare unde proliferează dând naștere la disembrioame. Sediul mediastinal anterior al chistelor dermoide s-ar explica prin complexitatea vasculară a mediastinului în etapa fetală. Deși este cea mai larg acceptată în zilele noastre, nici această teorie nu poate răspunde la toate întrebările puse de aceste disembrioplazii heteroplastice.

Anatomia patologică. Chistul dermoid mediastinal are macroscopic un aspect chistic; în 90-95% din cazuri sunt benigne[4]. Cele maligne infiltrează structurile mediastinale și generează sindromul mediastinal. Majoritatea sunt univeziculare, rareori sunt multiveziculare. Peretele interior este tapetat cu celule epidermice. Conținutul este reprezentat de sebum, fire de păr, cartilagii, dinți, maxilare, membre, glande mamare, glande endocrine, substanță cerebrală. Cu cât țesutul este mai imatur, cu atât posibilitatea de degenerare malignă este mai crescută.

Tabloul clinic. Deși sunt malformații congenitale, teratoamele mediastinale se manifestă clinic tardiv, în adolescență sau la vârsta adultă. Au o evoluție foarte lentă, de obicei fără complicații, și sunt descoperite de obicei întâmplător. Semnele clinice sunt sărace și apar odată cu creșterea formațiunii și instalarea unor complicații: supurație, perforație, degenerescență malignă[4]. **Durerea toracică** este retrosternală, intercostală sau epigastrică și se accentuează sau apare numai în decubit. Este explicată prin compresiunea locală și poate îmbrăca numai aspectul unei senzații de tensiune intratoracică. Poate deveni atroce atunci când chistul fisurează. **Dispneea** este rară și apare numai în formele voluminoase cu sediul hilar. Se accentuează în decubit și la efort[5]. **Tusea** este constantă și poate fi însoțită de expectorație cu fire de păr în chistele care au aderat, au supurat și au fistulizat în plămân. **Sindromul mediastinal** complet este întâlnit rareori. Poate fi prezent sindromul de venă cavă (edemul "în pelerină" cu circulație colaterală) și dispnee marcată, inegalitate a pulsului radial la membrele superioare, sindromul Claude-Bernard-Horner, disfonia, paralizia de nerv recurent. În formele degenerate malign semnele de compresiune apar mai precoce și au o evoluție mai rapidă.

Complicațiile cele mai frecvente sunt: supurația, perforația în mediastin, în cavitatea pleurală, pericardică, în bronșii și în esofag. Ultima este extrem de rară pentru că formațiunea se localizează excepțional în mediastinul posterior[4,5].

Examenul clinic este foarte sărac. La copii se poate observa o bombare a peretelui toracic cu matitate sau submatitate.

Examenul radiologic arată o opacitate unică, unilaterală, mai frecventă pe dreapta (foarte rar simetrică în ambele regiuni parasternale), inomogenă, de intensitate supracostală, situată în mediastinul anterior, nedetașabilă de umbra cardiacă, de formă ovoidă, uneori boselată. Alteori are forma de "picătură" și pare atârnată de un pedicul superior[4,6]. Forma rotunjită arată un chist sub tensiune. Pot fi observate calcificări intrachistice sau imagini intens opace date de dinți, maxilare sau țesut osos. Densitatea este oricum mai mare decât a umbrei cardiace. Formațiunea este imobilă și nu este modificată de mișcările respiratorii sau de poziție, ceea ce permite diagnosticul diferențial radiologic față de chistele pleuro-pericardice. Pe radiografia de profil se poate observa semnul nivelului hidrolipidic al lui Phemister[4]: prezența unei linii care separă net două

zone lichidiene cu densități radiologice învecinate, date de lichidul seros în partea inferioară și de substanța sebacee, grăsoasă, care se adună în partea superioară. Complicațiile de tipul pleureziei, pericarditei, pneumoniei, pot masca radiologic formațiunea, care devine însă evidentă după tratamentul cu antibiotice. Degenerescența sau supurația este sugerată de creșterea rapidă a tumorii de la un examen la altul.

Mediastinografia gazoasă detașează chistul de structurile vecine. Combinată cu tomografia, evidențiază mai bine aspectul intratumoral heterogen.

Kimografia evidențiază faptul că tumora nu este sincronă cu bătăile cordului, ceea ce permite diagnosticul diferențial cu anevrismele cordului și vaselor mari, cu tumorile cardio-pericardice[4,8].

Traheobronhoscopia indică stenoze și compresiune extrinsecă marcată pe trahee și bronșiile primitive. Poate induce în eroare, sugerând un aspect de inoperabilitate în absența reală a unei tumori maligne. Evidențiază de asemenea fistulele chisto-bronșice, dacă acestea s-au produs și permite extracția unor fire de păr, asigurând un diagnostic ferm.

Puncția chistului poate fi patognomonică dacă aduce sebum sau fire de păr. De obicei nu se practică de teama puncționării unui chist hidatic[4,7].

Presiunea venoasă centrală este crescută în sindromul de venă cavă superioară.

Tomografia computerizată arată raporturile exacte ale formațiunii cu cordul, vasele mari, esofagul și bronșiile mari, precum și densitatea elementelor conținute de chist[9].

Diagnosticul diferențial se face cu tumorile timice (sediu mai cranial), guși endotoracice, chistele pleuro-pericardice (sediu de elecție în unghiul cardio-frenic), lipoame mediastinale, fibroame, tumori diafragmatice cu dezvoltare intratoracică, hernii diafragmatice, chiste hidatice mediastinale sau pulmonare, tumori maligne hilare sau parahilare, sarcoame, seminoame, chiste bronhogenetice, anevrisme vasculare periferice. Pentru chistul dermoid pledează starea generală bună a bolnavului și prezența calcificărilor[8].

Tratamentul este exclusiv chirurgical și poate îmbrăca un caracter de urgență în caz de supurație și perforație în organele vecine[4]. Calea de acces este toracotomia postero-laterală sau sternotomia mediană. Toracotomia bilaterală cu sternotomie transversală are indicații restrânse la tumorile cu evoluție simetrică dreapta-stânga. Școala română de chirurgie toracică a demonstrat că se pot opera prin toracotomie postero-laterală chiar și tumori care herniază mult de cealaltă parte a liniei mediane[4]. Timpii operatori sunt următorii: deschiderea cavității și aspirarea conținutului; deterjarea mecanică a cavității și extirparea cât mai întinsă a pereților săi. Disecția se execută la nivelul peretelui chistului, lăsându-se pe loc colerete sau pastile din acesta, acolo unde există pericol de lezare a cordului, traheei, venei cave, ceea ce constituie regula obișnuită a chirurgiei tumorilor mediastinale. Extirparea incompletă duce la recidivă. Probleme dificile tehnic pun tumorile voluminoase și cele malignizate și supurate. Rezultatele postoperatorii sunt bune în peste 90% din cazuri. Decesele apar după reintervenții repetate la bolnavii cu recidivă malignă[4,7].

Prezentăm cazul bolnavei B.I., 46 de ani, internată în Clinica Chirurgicală II din Târgu-Mureș în ziua de 28.08.1997 (F.O.1461) prin transfer de la Clinica Ftiziologică cu diagnosticul de "Tumoră mediastinală dreaptă. Chist dermoid". Bolnava prezintă de aproximativ 18 luni inițial o senzație de jenă toracică, apoi dureri la nivelul

Figura 1. Radiografie toracică PA preoperator

Figura 2. Radiografie toracică profil drept preoperator

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ FARMACIE ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE EMIL PALADE TÂRGU MUREȘ 1925

hemitoracelui drept însoțite de dispnee nocturnă (în decubit), transpirații nocturne, astenie. Cu două săptămâni înaintea internării durerile se localizează retrosternal și cresc în intensitate. Examenul fizic evidențiază raluri sibilante diseminate bilateral. Radiografiile standard (Figurile 1, 2) și tomografia clasică (Figurile 3,4) evidențiază o opacitate ovalară parahilară dreaptă cu un diametru de 8 cm, bine delimitată, inomogenă, nedetașabilă sub ecran de umbra cardiacă. Examenul computer-tomografic (Nr. 4880/1997, Conf. dr. Mircea Buruian) (Figura 5): "Explorarea C.T. toraco-mediastino-pulmonară pune în evidență o formațiune tumorală situată în mediastinul antero-superior, excentrică spre dreapta, cu un diametru axial maxim de 5 cm, ce

Figura 3. Tomografie standard preoperator

Figura 4. Tomografie standard preoperator

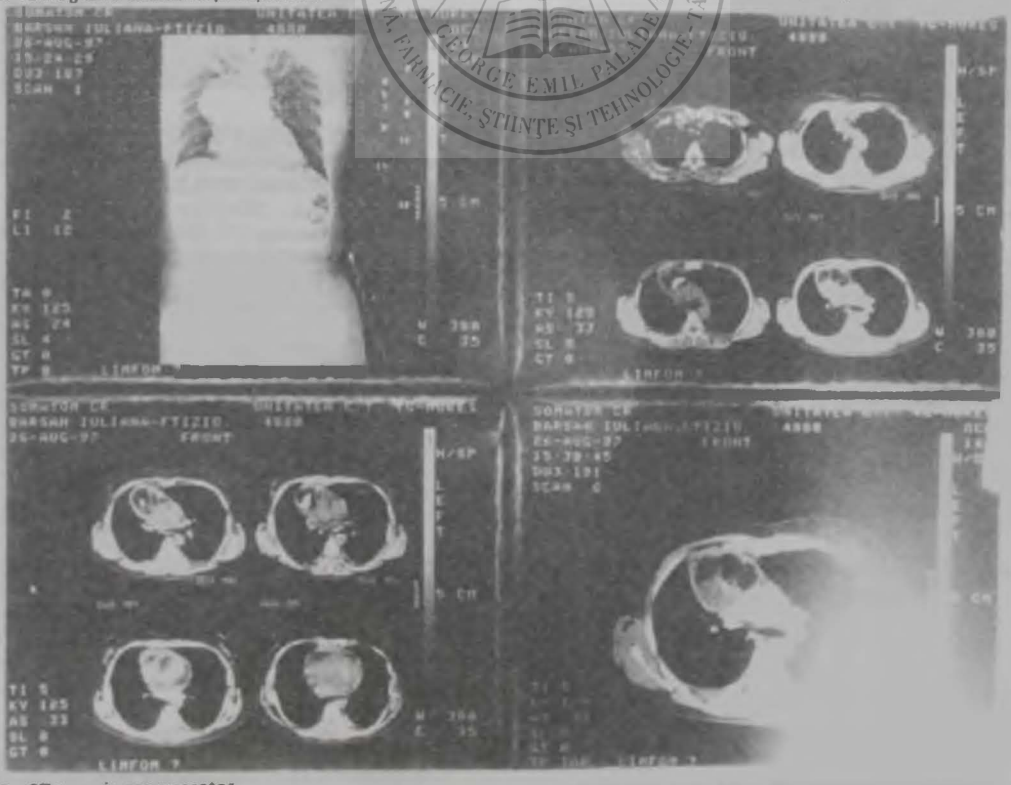


Figura 5. CT toracic preoperator

conține în interior atât densități specifice țesutului grăsos cât și calcificări, elemente specifice pentru chistele dermoide. Formațiunea descrisă vine în contact intim cu vasele mari adiacente. Cantitate minimă de lichid pleural, bilaterală". Bronhoscopia: aspect normal. Probele respiratorii: CV= 2640/3670 (71%), VEMS= 2475/3010 (82%). Ecografia arată o discretă hepatomegalie. Celelalte examinări sunt în limite normale.

Se intervine chirurgical în ziua de 06. 09. 1997 în anestezie generală I.O.T..

Protocol operator nr. 937/1997 (Figurile 6, 7, 8, 9, 10, 11): "Toracotomie posterolaterală dreaptă prelungită anterior. Se găsește o formațiune voluminoasă cu un diametru de aproximativ 8 cm, situată deasupra cordului, în mediastinul mijlociu și anterior, care comprimă vena cavă superioară și pediculul pulmonar drept. Pleurezie sero-citrină în cantitate de 650 ml care se aspiră. Se prepară extracapsular formațiunea, eliberând-o de pericard, de vena cavă superioară și de fața posterioară a sternului, pe cea mai mare parte a circumferinței ei. Pentru a exclude un eventual chist hidatic, se puncționează formațiunea, extrăgându-se conținut grăsos lichefiat. Se deschide formațiunea cu electrocauterul cranio-caudal și se evacuează 3 formațiuni tumorale voluminoase ce conțin resturi embrionare: păr, dinți, cartilagii. Se rezecă peretele chistului până la limita peretelui cardiac și a venei cave. Se practică hemostază minuțioasă pe transa de rezecție. Se spală repetat cavitatea chistului dermoid cu apă oxigenată, apoi se completează rezecția chistului. Cavitatea restantă se plombează cu lobul mediu. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest. Se închide peretele în planuri anatomice. Pansament." Evoluția postoperatorie e bună, cu excepția unei pleurezii intrascizurale datorată probabil iritației chimice produse de conținutul chistului, care se resoarbe după 3 săptămâni de tratament cu antibiotice, antiinflamatorii și cortizon. Pacienta e reîncadrată în muncă. (Figurile 12, 13)

Am dorit să prezentăm acest caz datorită raritații sale.

Figura 12. Radiografie toracică PA la 6 luni postoperator

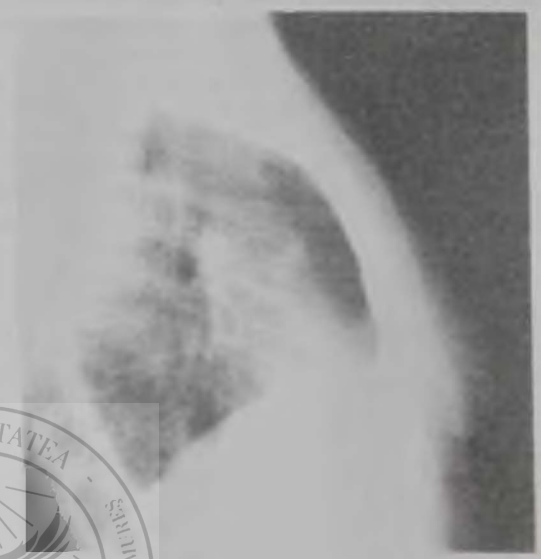


Figura 13. Radiografie toracică profil drept la 6 luni postoperator

BIBLIOGRAFIE

1 Schields TW – *Primary lesions of the mediastinum and their investigation and treatment*, in General Thoracic Surgery, Edited by Thomas W Shields, Fourth Edition, vol. 2, Williams & Wilkins, 1994:1724-1769

2 Gaissert HA, Mathisen D – *Mediastinal tumours*, in Oxford Textbook of Surgery, Edited by Peter J. Morris and Ronald A. Malt, vol. 2, International Edition, Oxford Medical Publications, Oxford University Press, 1994:1918-1922

3 Coman C – *Tratat de patologie chirurgicală*, sub redacția Eugen Proca, vol. V, partea a III-a, Editura Medicală, București, 1991:270-284

4 Cârpinișan C, Stan A – Patologia chirurgicală a toracelui, Editura Medicală, București, 1971:482-488

5 Fraser RS, Paré JAP, Fraser RG, Paré PD – *Synopsis of diseases of the chest*, Second Edition, W.B. Saunders Company, 1994:912-913

6 De Geer G – *Benign and Malignant Mediastinal Lesions*, in Radiologic Diagnosis of the Chest Disease, Edited by Miriam Sperber, Springer Verlag, New York, 1990:484-76

7 Hamelmann H, Thermann M – *Procedures on the Mediastinum*, in Thoracic surgery, Edited by H Pichlmaier and FW Schildberg, Springer-Verlag Berlin, 1989:204-210

8 Barcan F, Popescu P, Voicu T – *Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracale*, Editura Medicală, București, 1980:293-294

9 Sperber M – *Computed Tomography of the Thorax*: Lungs and Mediastinum, in Radiologic Diagnosis of the Chest Disease, Edited by Miriam Sperber, Springer Verlag, New York, 1990:60-76

Fig.6. Puncţia formaţiunii exclude un eventual chist hidatic mediastinal. Se observă caracterul compresiv, sub tensiune al chistului.

Fig.7. După deschiderea chistului cu electrocauterul conţinutul embrionar herniază datorită tensiunii.

Fig.8. Se prelungeşte cranial incizia peretelui chistului pentru a se putea extrage al doilea fragment embrionar voluminos

Fig. 9. Electrorezecţia peretelui chistului

Fig.10. Piesele operatorii.

Fig.11. Detaliu, se observă relicvatele embrionare: dinţi, păr, cartilagii

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ GEORGE EMIL PALADE 19 25

UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Atlas în culori de chirurgie digestivă

Prof. Claudio Cordiano și Prof. George Nardi

A apărut la Editura PICCIN NUOVA LIBRARIA S.p.A., Padova, Italia, în limba franceză, „Atlasul în culori de chirurgie digestivă" sub redacția prof. CLAUDIO CORDIANO, Șeful Clinicii Chirurgicale nr. III din cadrul Școlii de Specializare în Chirurgia de Urgență și Medicina de Urgență, „Borgo Trento", Verona, Italia și a prof. GEORGE NARDI din Clinica de Chirurgie Massachussets General Hospital, Boston, SUA.

Lucrarea este elaborată în două volume, cuprinzând 896 pagini și peste 3000 de figuri, sub redacția unor personalități de prim rang ale chirurgiei digestive de pe toate continentele. Respectând ordinea clasică a capitolelor unei cărți de chirurgie digestivă, lucrarea pornește de la un vast material bibliografic, dar mai ales de la observația clinică și experiența chirurgicală proprie a fiecăruia dintre autori, recunoscuți ca o autoritate în chirurgia acelui segment digestiv. Din text și imagistica prezentată se impune de la prima lectură o tradiție chirurgicală de excepție, bazată pe o cazuistică proprie impresionantă pentru fiecare capitol. Fiecare subiect este actualizat în context cu progresul tehnic chirurgical, dar și cu dezvoltarea cunoștințelor de fiziopatologie, a perfecționării mijloacelor tehnice de explorare endoscopice, de radiologie intervențională, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară, noile posibilități de terapeutică medicală. Fiecare tip de operație pornește de la noțiuni de anatomie chirurgicală prezentate în scheme în culori, asociate fiziologiei și tehnicii operatorii. Timpii operatori sunt ilustrați amănunțit în fotografii color intraoperatorii de o acuratețe și prospețime a imaginii care cucerește cititorul. Gestul chirurgical este justificat în textul adiacent prin impactul său asupra elementelor de fiziopatologie. Fiecare operație este însoțită de imagistica corespunzătoare preoperatorie și de controlul postoperator, care insistă asupra elementelor de recuperare funcțională obținute prin actul chirurgical. S-au realizat astfel adevărate modele logice ce dezvoltă raționamentul chirurgical, strâns legate de diversele situații întâlnite în practică. Instrumentele chirurgicale speciale pentru fiecare operație sunt prezentate într-un subcapitol separat.

Principalele capitole abordează esofagectomia cu reconstrucție utilizând stomacul: esofagogastrostomie retrosternală și pretoracică (K. Nabeya și K. Nakayama); esofagomiotomia pentru achalazie (F. Henry Ellis jr); faringogastrostomia după disecție manuală esofagiană (H. Akiyama și M. Tsurumaru); înlocuirea esofagului cu un tub gastric inversat (D. Gavriliu); anastomoza în Y Roux în prevenția refluxului biliar (R. Earlam); tratamentul chirurgical al cancerului epidermoid esofagian: rezecții curative și paliative (C. Cordiano, G. Fracastoro și C. Pistorelli); devascularizarea esofagogastrică și transsecțiunea esofagiană (A. Parrachia, E. Ancona și G. Battaglia); esofagoplastia colică (H. Richelme, A. Bourgeon, C. Ferrari și A. Candau); fixarea posterioară și calibrajul sfincterian - tehnica Hill (L. D. Hill și C. D. Mercer); maladia de reflux esofagian: tehnica reparatorie Nissen-Rossetti (M. Rossetti și G. Mattarelli); esofagoplastia (A. Raia și R. Arab Fadul); cancerul de cardie: transplantul jejunal interpus după gastrectomie totală radicală (N. Sakakibara și K. Ogawa); gastrectomia subtotală cu limfadenectomie lărgită (D. Jinnai); gastrectomia totală cu splenopancreatectomie pentru cancer gastric (T. Kajitani și K. Takagi); anastomoza modificată în beta cu jejunostomie după gastrectomie totală (K. Nabeya); vagotomia selectivă proximală (J. Borges d'Almeida); rezecția gastro-duodenală (P. Valdoni); scurt-circuit gastric pentru obezitate (W. O. Griffen); proctocolectomia și ileostomia (N. D. Kock și L. Hulten); rezecția abdomino-perineală pentru cancer rectal cu iradiere preoperatorie prin (CU) accelerator linear (C. E. Welch și L. L. Gunderson); miotomia sigmoidiană (M. Reilly); rezecția anterioară a rectului cu autosutură cu ac EEA (G. Fegiz); înălțare cu anastomoză colorectală extraanală pentru cancer rectal (S. Tagliacozzo); tehnica endoanală de anastomoză colo-rectală joasă: operația Parks (Alan Parks și G. Rosa); rezecția abdominosacrată pentru cancer al părții medii a rectului (K. Eng și S. A. Localio); rezecția tubulară a colonului și

rectului (F. P. Gall); proctocolectomia urmată de anastomoză ileo-anală cu rezervor în "J" (R. W. Beart); tehnică de splenectomie și evidare ganglionară pentru clasificarea maladiei Hodgkin (R. M. Zollinger, E. W. Martin); rezecții hepatice minore și majore (R. A. Malt); tratamentul chirurgical al chistelor hidatice (F. Saidi); hepatectomie dreaptă (G. B. Ong); transplantul hepatic (A. Guglielmi și T. E. Starzl); derivația mezentericocavă (W. V. McDermott); metodă selectivă de decompresiune a varicelor esofagiene prin derivație coronarocavă (K. Inokuchi); derivație splenorectală selectivă distală (W. D. Warren și J. M. Henderson); anostomoză portocavă (G. Pezzuoli și G. P. Spina); hepatectomie stângă prin tehnica ligaturii vasculare intraparenchimatoase (Ton That Tung); chirurgia stenozelor benigne de căi biliare extrahepatice (M. Knight și Lord Smith de Marlow); hepaticojejunostomie (J. L. Madden); papilosfincteroplastie (L. Barraya și J. Alemanno); duodenopancreatectomie (G. L. Nardi); pancreatectomie lărgită de la stânga la dreapta (J. Murat, N. Huten); dublă hepato-porto-jejunostomie în Y pentru atrezie biliară (M. Kasai); pancreato-chisto-duodenostomie externă latero-laterală (J. L. Madden); rezecția convergenței canalelor biliare pentru colangiocarcinom (L. H. Blumgart); Wirsungo-pancreato-jejunostomie (L. F. Hollender, C. Meyer și J. Bahnini); sfincteroplastie transduodenală (G. L. Nardi); maladia ocluzivă a trunchiului celiac și arterelor mezenterice (M. E. DeBakey și C. H. McCollum).

Prin problemele de tehnică chirurgicală abordate și mai ales prin maniera de prezentare în care elementul didactic se împletește cu o adevărată artă a imaginilor intraoperatorii, cele două volume constituie un moment de vârf al literaturii chirurgicale și o adevărată încântare pentru cel ce le parcurge.

Conf. dr. Alexandru Boțianu

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
1945
GEORGE EMIL PALADE

Prezentare de caz

Observaţii privind tratamentul unui caz de hemangiom

Anca-Victoria Doboş[1], Ovidiu Buţiu[1] , George Simu[2] , Ionel Nina[3], Călin Doboş[4]

Angioamele faciale sunt tumori cutanate vasculare care cauzează hemoragii şi infecţii, iar în cazul localizării faciale aduc grave prejudicii estetice. Prezentăm cazul unui angiom plan tratat utilizând nu laser cu CO_2 cu o putere de 4-8 W. Postoperator nu au existat hemoragii, infecţii, edeme. Rezultatele sunt convingătoare pentru superioritatea metodei faţă de cele clasice.

Cuvinte cheie: anginom facial, laser cu CO_2

Facial angiomas are benign vascular skin tumours, which cause bleeding and infections, because of their consistence, and when located on face bring aesthetic impairments. We treated a case of plan angioma, vaporising the tumour using a CO_2 laser with a power of 4-8 W. No bleeding, infection or postoperator oedema has been remarked. These excellent results convinced us that this therapy is superior to classic bleeding methods.

Key words: facial angiomas, CO_2 laser

Angioamele faciale sunt tumori cutanate benigne formate prin hiperplazia tesutului vascular, care datorită naturii lor predispun la hemoragii importante sau suprainfecţii iar în cazul localizării în sfera cervico - facială aduc grave prejudicii estetice.[1,2]

Se descriu următoarele forme clinice mai frecvente:

- plane sau "în pată de vin" sunt superficiale, pielea îşi păstrează caracterele de relief şi pilozitate ca şi ţesuturile normale din jur; sunt rezistente la tratament;

- tuberoase care îmbracă aspect de tumoare; apar la naştere şi pot involua sau pot evolua spre creştere progresivă alternând cu perioade de staţionare.

În tratamentul angioamelor s-a urmărit criteriul estetic, satisfăcut deplin de terapia laser.[4]

Laserul cu CO_2, supranumit şi "bisturiu optic" permite focalizarea fasciculului pe o suprafaţă foarte mică (câţiva microni) cu obţinerea unui efect foarte fin de incizie la o adâncime de 0,2 - 0,6 mm, asociat cu o foarte bună hemostază în linia de incizie.

Ţesutul poate fi şi vaporizat, vaporizarea făcându-se la o temperatură de 100°C. Se ştie că aceasta este temperatura de fierbere a apei. Celula încălzită brusc la această temperatură face "explozie" - se vaporizează.

O altă aplicaţie o reprezintă obţinerea hipertermiei prin care temperatura unui ţesut viu e crescută la 40°C sau chiar mai mult prin defocalizarea fasciculului laser.[5]

PREZENTAREA CAZULUI

Am utilizat un laser chirurgical cu gaz, CO_2, având o lungime de undă de 10600 nm şi o putere ce varia între 4 şi 8 W. Timpul de expunere variază pentru fiecare caz în parte, mărimea acestuia determinând gradul de progresie în profunzime.

Am urmărit evoluţia unui caz al unui tânăr de 16 ani care s-a prezentat cu un angiom plan dispus ca un placard de culoare roz la nivelul regiunilor infraorbitală, zigomatică şi geniană dreaptă. În copilărie a fost mai redus ca dimensiuni, ulterior crescând; bolnavul s-a prezentat datorită prejudiciului estetic. Nu a relatat hemoragii sau suprainfecţii în antecedente. A fost supus tratamentului cu laser focalizat, la o putere de 4 W, de la o distanţă de 10 cm de ţintă, ceea ce a avut ca efect o uşoară mărire a diametrului spotului luminos şi, cel mai important, o scădere a temperaturii dezvoltată de fascicul. Timpul de expunere extrem de scurt, 10 milisecunde, a evitat arderea tegumentului determinând însă coagularea proteinelor intravasculare. Acest tratament s-a aplicat în şedinţe succesive, pe porţiuni, ajungând la un număr total de trei şedinţe, situate la intervale de 7 zile. În final am obţinut o crustă uscată şi cicatrizare perfectă după 35 de zile (necesar turnoverului epidermic).

[1]Clinica de Dermato-Venerologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
[2]Disciplina Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
[3]Centrul Laserterapie Galaţi
[4]Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 17.02.1997
Adresa pentru corespondenţă Doboş Anca-Victoria, str. Pandurilor, nr. 10/11

Figura 1. Anginom plan al regiunii infraorbitală, zigomatică și geniană dreaptă

Figura 2. Același caz după tratamentul cu Laser CO_2

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Am acordat atenție deosebită cazului prezentat, cunoscând rezistența la tratament a angiomului plan.[2] În același timp localizarea facială impunea necesitatea obținerii unor rezultate estetice ireproșabile, obiectiv realizat prin utilizarea laserului cu CO_2.

Laserul chirurgical prezintă o serie de avantaje față de tehnicile clasice:

- Un prim avantaj este dat de lipsa totală a hemoragiilor în aplicarea hipertermiei și hemoragii minime în momentul vaporizării.
- Lipsa edemului și a durerii postoperatorii, precum și riscul scăzut de infecție (prin lipsa hemoragiilor și a unui instrumentar intermediar - fasciculul fiind aplicat de la distanță) scutesc bolnavul de tratament ulterior.
- Este ușor de acceptat de pacient pentru că nu necesită internare și nici absenteism profesional.
- La toate acestea se adaugă rezultatele estetice deosebite, care ne îndreptățesc să considerăm această terapie o perspectivă de viitor.

Așadar, impactul economico - social al metodei și performanțele ei terapeutice fac ca metoda să fie din ce în ce mai mult folosită în practica medicală.

BIBLIOGRAFIE

1. Coltoiu Al - *Dermato-Venerologie*. Ed Medicală, București, 1993; 382
2. Forsea D, Popescu R, Popescu CM - *Compendiu de dermatologie și venerologie*, Ed Tehnică București, 1996; 312
3. Vulcan P - *Histopatologia bolilor de piele*, Ed Medicală, București, 1959; 238
4. Abergel RP, David LM, Treils MA - *Laser Cosmetic Surgery. A review of our experience*. Am J Cosmet Surg, 1990; 3:147-153
5. Atsumi K - *Low power laser application in Medicine and Surgery*. Surgical and Medical Lasers, 1989; 2, 50

Grigore Alexandru Benetato

Aurel Cojocaru

Autorul face o succintă trecere în revistă a activităţii didactico-ştiinţifice a lui Grigore Benetato (1905-1972), fiziolog ilustru, întemeietor de şcoală, continuator al operei lui I Athanasiu, N Paulescu, D Danielopolu şi I Niţescu Este menţionată ambianţa în care Grigore Benetato s-a format ca om de ştiinţă, inclusiv activitatea sa în laboratoarele lui OF Meyerhof, laureat Nobel (1922). Sunt consemnate principalele sale contribuţii la dezvoltarea fiziologiei contemporane: studiul rolului funcţional al corticosuprarenalei în reacţia de adaptare, cercetările asupra mediaţiei chimice, elaborarea variantei româneşti a metodei "capului izolat" (C Heymans, J Bouckaert, 1939), studiul acţiunii nervos-centrale a hormonilor, polipeptidelor şi aminelor biologic active, cercetările asupra mecanismelor nespecifice ale reacţiei de apărare, purificarea cromatografică a fagocitostimulinelor şi imunoglobulinelor, studiile sistematice de ergonomie. Savantul român a creat printr-un efort susţinut de patru decenii o remarcabilă şcoală naţională de fiziologie, de factură europeană.

Cuvinte cheie: istoria medicinii, fiziologie, Grigore Benetato

The author presents a brief review of Grigore Benetato's didactic and scientific work, a brilliant physiologist, founder of a school, disciple of I Athanasiu, N Paulescu, D Danielopolu and I Niţescu. The environment in which Grigore Benetato was trained as a man of science is mentioned, as well as his activity in the Meyerhof's laboratories, a Nobel Prize laureate. His main contributions to the development of the contemporary physiology are registered: the study of the functional role of the adrenal cortex in the adaptation reaction; the researches concerning the chemical mediation; the elaboration of the Romanian version of the 'isolated head' method (C Heymans, J Bouckaert, 1939); the central nervous action of the hormones, polypeptides and the biologically active amines; the researches on nonspecific mechanisms of the defense reaction; the chromatographic purification of the phagocytostimulins and immunoglobulins; systematic studies on the ergonomics. The Romanian scientist created, by an unfailing effort for four decades, a remarkable national school of physiology of European structure.

***Key words**: history of medicine, physiology, Grigore Benetato.*

"Scientia nihil aliud est quam veritatis imago" - Francis Bacon

"Notre médecine repose sur la physiologie expérimentale: médicine expérimentale" - Claude Bernard

La un sfert de secol de la trecerea sa în lumea umbrelor, personalitatea lui *Grigore Benetato* (1905-1972) se detaşează cu pregnanţă din lumea ştiinţifică a vremii sale. În Bucureştiul acelui timp, halucinant şi grotesc ca un decor kafkian, într-o zi strălucind de un soare nepăsător la tragediile umane, câţiva dintre admiratorii săi asistam neputincioşi în faţa corpului neînsufleţit al celui care fusese în viaţă una din stelele de primă magnitudine ale fiziologiei româneşti. Îmi reveneau atunci obsedant în minte versurile argheziene:

"În şirul vieţii noastre întreg, se face seară,
O seară fără sunet, nici vânt, nici amintiri.
Ieri a plecat o barcă, azi alte bărci plecară,
Convoi de goluri strîmpte, pe undele subţiri".

Plecase, într-adevăr. Dar cine era cel pe care Charon îl trecuse peste apele Aheronului şi ce operă lăsase în urma lui? Cu regretul de a nu fi văzut la trecerea aproape a unui deceniu de la Revoluţia Română din 1989 o ediţie completă şi adnotată a operelor sale (să fi apărut totuşi şi nu ştiu?), mi-aş îngădui creionarea trăsăturilor omului şi operei sale.

Savant de vocaţie europeană, om de remarcabilă cultură, dotat cu inteligenţă scânteietoare, sensibilitate şi rafinament, *Grigore*

Disciplina de Istoria medicinii, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 07.04.1997
Adresa pentru corespondenţă: Aurel Cojocaru, Disciplina de Istoria medicinii, UMF Târgu - Mureş, str. Gh Marinescu nr. 38

Grigore Alexandru Benetato
(1905 - 1972)

Benetato,[1,2,3,4] a fost un demn continuator al operei marilor săi înaintași: Ioan Athanasiu, Nicolae C Paulescu, Daniel Danielopolu, Ion I Nițescu.[3,5,6,7,8,9,10,11]

S-a născut la Chișinău. Absolvent al Facultății de Medicină din Cluj (1929), lucrează la catedra de biochimie, apoi la catedra de fiziologie din capitala spirituală a Transilvaniei sub conducerea profesorului I Nițescu.

Își perfectează, între cele două războaie mondiale, cunoștințele de biochimie și fiziologie în laboratoarele profesorilor P Rona, B Zondek, R Mangold și cu deosebire ale lui OF Meyerhof de la Universitatea din Kiel, laureat al Premiului Nobel (1929) pentru descoperirea relației dintre consumul de oxigen și metabolismul acidului lactic în mușchi.

În 1937 este ales profesor titular și director al Institutului de Fiziologie din Cluj pe care îl conduce până în 1958 când este chemat la București ca șef al Catedrei de fiziologie a Institutului de Medicină și Farmacie (actuala Universitate de Medicină și Farmacie "Carol Davila") și director al Institutului de Fiziologie normală și patologică "Daniel Danielopolu".

Grigore Benetato a fost unul dintre marii didacți ai vremii sale. Înalta ținută științifică a prelegerilor, spontaneitatea și verva lor cuceritoare, au făcut din cursurile sale de fiziologie un model al genului. Activitatea sa științifică se regăsește în lucrările publicate în țară și străinătate[12] și a fost consemnată în tratate, manuale, monografii și rapoarte științifice dintre care menționăm: "Elemente de fiziologie medicală" (1934) în colaborare cu Gh. Popovici, "Problemele fiziologiei moderne în discuția Congresului Internațional de Fiziologie din Leningrad" (1935), "Transfuzia de sânge conservat" (1942), "Tratat elementar de fiziologie" (1948), "Mecanisme de reglare cortico-viscerale" (1957), "Elemente de fiziologie normală și patologică" (1962), "Metode bioradiotelemetrice în medicină" (1971).[2,13,14,15,16,17]

Preocupat de mecanismele de coordonare și integrare care reglementează activitatea diverselor structuri morfologice în vederea îndeplinirii funcțiilor cardinale și menținerii homeostaziei, scria în 1964 în revista "Fiziologia normală și patologică": "Termenul de *homeostazie* introdus în fiziologie în urmă cu 30 de ani de către Walter Cannon, dezvoltând concepția lui Claude Bernard despre stabilitatea mediului intern, în concepția fiziologiei de astăzi cuprinde totalitatea mecanismelor care reglează funcțiile cardinale, vegetative și de relație, menținând organismul în stare de echilibru funcțional adică în stare de sănătate".

Cercetările efectuate de *G.A. Benetato* și colab. la Institutul de Fiziologie din Cluj încă din 1935, continuate la Institutul "Daniel Danielopolu" din București și publicate în "Comptes Rendues de la Societe de Biologie" (1935), "Clujul medical" (1936, 1938), "Bulletin de la Societé de Chimie Biologique" (1937), "Journal de Physiologie et Pathologie Générale" (1939), au adus contribuții importante pentru înțelegerea rolului funcțional al corticosuprarenalei în reacția de adaptare.

La animalele suprarenalectomizate *GA Benetato* constată diminuarea potasiului tisular. Aceeași constatare este valabilă pentru țesuturile animalelor senile, variațiile potasiului muscular fiind în raport cu excitabilitatea mușchilor la animalele nou născute și adulte, ceea ce pledează pentru rolul pe care acest ion îl are în menținerea edificiului coloidal și a capacității funcționale a țesuturilor. Procesul de denaturare reversibilă a proteinelor din nervii animalelor normale și suprarenalectomizate a fost studiat în raport cu modificările survenite în excitabilitatea și conductibilitatea fibrelor nervoase.

Studiind rolul hormonilor corticosuprarenali în menținerea integrității structurale și funcționale a proteinelor din organe, *GA Benetato* a adus argumente pentru procesul de transconformație a macromoleculelor proteice în cursul excitației, devansând ideile epocii.

Într-adevăr, cercetările ulterioare au confirmat că procesul de transconformație a proteinelor, esențial în procesul de excitație, se traduce prin devierea pH-ului izoelectric de latura alcalină, modificarea puterii de rotație, dezionizarea, descărcarea și insolubilitatea proteinelor din sistemele excitabile, prin modificarea structurilor secundare și terțiare ale macromoleculelor proteice, cu deplierea acestora și exteriorizarea grupărilor carboxilice, aminice, oxidrilice și sulfhidrice mascate care devin accesibile metodelor biochimice și biofizice de investigație.[18,19,20]

În acea vreme îmi încredințase, fiind încă la Cluj, studiul puterii tampon a nervului în insuficiența corticosuprarenală. Exigent, orgolios, conștient de erudiția și forța sa creatoare, era onest: am fost surprins să văd citat acest studiu făcut sub conducerea sa într-o lucrare pe care a publicat-o în "Studii și cercetări de fiziologie" (1959, pag. 286).

A cercetat încă din 1935 *mediatorii chimici* ai influxului nervos, la scurt timp după ce Otto Loewi și Henry H Dale au introdus noțiunile de "substanță transmițătoare", respectiv de "transmisie chimică",[3] fiind mereu racordat, la numai cei 30 de ani ai săi, la cele mai recente descoperiri științifice ale vremii.

A demonstrat cu N Munteanu în 1936 și 1941 existența unui mecanism colinergic în centrii hipotalamici și în sinapsele bulbare[21] și a evidențiat rolul modulator al serotoninei și histaminei în activitatea centrilor encefalici, cu mult înainte de caracterizarea structurală a sinapselor modulatoare.[22]

Curiozitatea sa ardentă, interesul manifestat pentru înțelegerea mecanismelor de integrare a funcțiilor l-au condus la perfecționarea metodei "capului izolat"(C Heymans și J Bouckaert, Ergebnisse der Pysiologie, 1939) imaginată de fiziologul belgian de la Universitatea din Gand, Corneille Jean François Heymans (1882-1968), laureat al Premiului Nobel (1938) pentru punerea în evidență a rolului mecanismelor sinusale și aortice în reglarea respirației.

Varianta românească a metodei "capului izolat" cu măduva spinării păstrată[5,23] elaborată de *Grigore Benetato, Cornel Oprișiu și Ion Baciu** s-a bucurat de o amplă rezonanță la cel de al XX-lea Congres Internațional de Fiziologie (Bruxelles, 1956) al cărui președinte de onoare a fost profesorul Heymans însuși. Cu această metodă precum și prin procedeul de perfuzie a encefalului izolat au studiat *GA Benetato* și colaboratorii săi acțiunea nervos-centrală a hormonilor (tiroxina, adrenalina), polipeptidelor (angiotensina, bradikinina) și aminelor biologic active (histamina).

În studiul *variațiilor concentrației calciului sanguin* a adus dovezi concludente pentru rolul sistemului nervos central în reglarea secreției paratiroidelor (1954-1964). Excitarea electrică a regiunii hipotalamice la câini cu tetanie paratireoprivă cronică determină creșterea moderată a calcemiei și acumularea mucoproteinelor plasmatice, pledând pentru existența unui mecanism extraparatiroidian de mobilizare a calciului, acționând direct asupra oaselor (1962).

A demonstrat *acțiunea tiroxinei și a angiotensinei asupra secreției de aldosteron*. A relevat *acțiunea sensibilizantă a adrenalinei* asupra centrilor organovegetativi superiori (1952) și a dovedit că ea se exercită asupra formațiunii reticulate din bulb și mezencefal (1957) punând în evidență acțiunea antagonistă a adrenalinei și a clorpromazinei asupra centrilor vasomotori.[25]

A pledat cu argumente experimentale pentru *rolul neurosecreției în biochimismul funcțional al creierului* și în procesul de activitate bioelectrică corticală.

Încă din 1955, utilizând metoda diatermo-electrică Rein a demostrat unele *particularități ale circulației cerebrale*, independența relativă a vasomotricității cefalice de reacțiile vasomotorii generale.[27]

A aprofundat studiul *proceselor imuno-biologice* pe care le-a abordat din perspectiva unei modernități surprinzătoare. A demonstrat cu I Baciu, L Vlad, I Florescu, L Șovăilescu și alți colaboratori rolul hipotalamusului în activarea sistemului fagocitar mobil și sesil și în reacția anamnestică (1944-1955) și a inițiat o metodă practică de investigare a nivelului funcțional al centrilor diencefalici prin proba leucocitozei și fagocitozei provocate.

Originala teză "Rolul sistemului nervos central în reacția fagocitară" cu care eminentul om de știință român acad. Ion Baciu și-a promovat doctoratul "magna cum laude" în anii tinereții Domniei Sale, a fost elaborată sub conducerea profesorului *Grigore Benetato* (1946). Abia în zilele noastre, oamenii de știință americani au descoperit prioritatea mondială a cercetărilor savanților români: cititorul va putea găsi în primul număr al Revistei americane de neuroimunologie tableta solicitată academicianului Ion Baciu de redactorul șef al publicației asupra acestor cercetări *princeps* ale școlii românești de fiziologie privind rolul sistemului nervos central în reglarea proceselor imunobiologice. Cercetările lui *GA Benetato*

* Ideea unei secțiuni transversale la nivelul celei de a doua vertebre cervicale și a introducerii unui manșon pneumatic i-a fost sugerată de acad. Ion Baciu, pe atunci (1946) asistent al profesorului[24]

asupra neuroimunomodulării sunt continuate și astăzi cu inegalabil succes de acad. Ion Baciu.[5,26]

Împreună cu I Baciu, Șt Secăreanu, A Cojocaru și alți colaboratori, savantul român a demonstrat eliberarea în cursul reacției imunobiologice nespecifice a substanțelor fagocitostimulatoare în sângele eferent al măduvei osoase (1962) pe care le identifică cu alfa - și betaglobulinele serice, purificându-le prin cromatografie pe schimbători de ioni derivați ai celulozei.[12] *GA Benetato* a adus de asemenea contribuții valoroase la studiul encefalomielitelor alergice experimentale.

A inițiat la Cluj și București, începând cu sfârșitul primei jumătăți a secolului nostru, cercetări de *fiziologia muncii*. Unele din articolele sale din 1936, incriminatoare prin conținutul lor, asupra alimentației țăranului din Munții Apuseni[27,28] precum și monografiile: "Efortul fizic în lumina cercetărilor de laborator"[29] și "Problema alimentației pentru individ și colectivitate"[30] au constituit puncte de plecare în cercetările sale de ergonomie dezvoltate de elevii și colaboratorii săi. A studiat cheltuielile energetice la diferite categorii de muncitori (agricultori, muncitori siderurgiști, tăietori de lemne, lucrători din industria porțelanului etc.), a pus bazele cercetării mecanismelor de adaptare în activități speciale ca munca în hiperbarism (scafandri), hipobarism (personal navigant), automatizare (transportul Diesel-feroviar) și a abordat unele aspecte ale medicinii cosmice.[22]

Grigore Benetato a fost membru al mai multor societăți științifice: Academia Română (Academia RPR respectiv Academia RSR), Societatea de Fiziologie a USSM, Societatea Națională de Medicină Purkinje, Uniunea Internațională a Științelor Fiziologice, Academia Internațională de Astronautică, Societatea Europeană de Biochimie Farmacologică, Societatea de Chimie Biologică, Societatea Internațională de Farmacologie etc.

A creat o remarcabilă școală de fiziologie normală și patologică având la Cluj și București printre colaboratorii săi apropiați, ilustre personalități ale fiziologiei românești actuale, ele însele la rândul lor șefi de școală: acad Ion Baciu (Cluj-Napoca), acad I Haulică (Iași), prof P Derevenco (Cluj-Napoca), prof V Nestianu (Craiova), prof P Groza (București), dr doc M Uluitu (București).

A avut la Cluj și București un număr impresionant de colaboratori pe care n-am să-i enumăr aici; ei pot fi găsiți în lucrările științifice publicate de maestru. Cu timpul, unii dintre colaboratorii săi au fost promovați profesori sau conferențiari în învățământul universitar românesc: M Cucuianu, B Cuparencu, M Dorofteiu, L Gozariu, L Grosu, Viorica Miulescu, R Oprean, Eva Rosenfeld, V Șoltuz, I Șovrea, M Telia, C Toader, L Tomuș, V Vasilescu, A Cojocaru et al.

Discipolii săi au imprimat o concepție fiziologică modernă la disciplinele medicale pe care le-au condus (fiziologie, fizică medicală, biofizică, farmacologie, biochimie clinică, fiziopatologie, endocrinologie, chirurgie generală, chirurgie oro-maxilo-facială) în importante centre universitare românești: București, Cluj, Iași, Târgu - Mureș, Craiova, Sibiu. I-a avut de asemenea colaboratori pe profesorii D Michail (oftalmologie), C Oprișiu (chirurgie buco-maxilo-facială), Șt Secăreanu (chimie medicală) și alții. Unii dintre numeroșii săi colaboratori au părăsit lumea noastră efemeră și contradictorie, lăsând în inimile celor care i-au cunoscut amintirea neștearsă a unor împătimiți ai științei.

Grigore Benetato a creat o mare *școală națională de fiziologie* și a fost sufletul viu și dinamizator al acestei școli. Din aceste considerente e regretabil să constați că și atunci când Europa era divizată de aparent ireductibile rivalități, ca și astăzi, sub auspiciile integrării euro-atlantice, eminenți iatroistoriografi și istorici ai științei, contemporani[31,32,33,34,35,36,37,38] din centre universitare ale unor țări de veche tradiție științifică și cultură pe care România le stimează și pe care illo tempore, *GA Benetato* le-a fascinat prin erudiția, inteligența și ironia sa redutabilă, se complac într-o subtilă amnezie când este vorba de personalitatea acestui remarcabil om de știință român, care a fost în același timp un mare european. Sperăm ca într-o zi să putem reciti opera sa, editată de Academia Română sau poate de o altă prestigioasă instituție similară a țării, într-o versiune engleză sau franceză, în beneficiul nu numai al culturii noastre, dar și al celei universale.

Grigore Benetato a fost, în felul său, un savant unic. Și va rămâne astfel, *ad vitam aeternam*, de o verticalitate și rigoare științifică exemplare în peisajul științei contemporane.

BIBLIOGRAFIE

1 Baciu I - *Fiziologia normală și patologică*, în Bologa VL (sub îngrijirea): Istoria medicinei universale. Ed medicală, București, 1970:370-386

2 Cojocaru A - *Acad prof dr Grigore Benetato (1905-1972)*. Revista Medicală, 1972; 18:369-370

3 Iftimovici R - *Istoria medicinei*. Ed ALL, București, 1994: 278-282

4 Spielmann I - *Istoria medicinei*. Litografia IMF Târgu Mureș, 1981:230-232, 250

5 Baciu I - *Privire în oglindă*. Steaua, 1996; *47*, 3:52-54

6 Bologa VL, Dutescu B, Ghelerter I et al - *Istoria medicinei*. Ed medicală, București, 1963:244-245

7 Brătescu G - *Dicționar cronologic de medicină și farmacie*. Ed științifică și enciclopedică, București, 1975: 248

8 Dutescu B, Marcu N - *Medicina în perioada dintre cele două războaie mondiale, în Bologa VL, Brătescu G, Dutescu B, Milcu ȘtM - Istoria medicinei românești*. Ed medicală, București, 1972: 288-413

9 Marin F - *Vieți dedicate omului*, vol 2 Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1994: 92-97

10 Milcu Șt M -*Endocrinologia*, în Bologa VL (sub îngrijirea): Istoria medicinei universale. Ed medicală, București, 1970:460-467

11 Simionescu C - *Medicina veterinară*, în BologaV.L. (sub îngrijirea): Istoria medicinei universale. Ed medicală, București, 1970:652

12 Cojocaru A - *Cercetări experimentale asupra fracțiunilor cromatografice ale globulinelor serice în cursul reacției de adaptare la stimuli nespecifici și antigenici*. Teză IMF Cluj, 1965:181-187

13 Benetato G - *Problemele fiziologiei moderne în discuția Congresului Internațional de fiziologie din Leningrad (1935)*. Clujul medical, 1936; *XVII*, 1:20-28

14 Benetato G - *Tratat elementar de fiziologie*, vol I, Editura "Cartea Românească", Cluj, 1948

15 Benetato G, Sager O - *Mecanisme de reglare cortico-viscerale*. Ed Academiei RSR, București, 1957

16 Benetato G - *Elemente de fiziologie normală și patologică*, Vol I-II, Ed medicală, București, 1962

17 Benetato G, Vrancianu R, Ionescu Val - *Metode bioradiotelemetrice în medicină*. Ed Academiei RSR, București, 1971

18 Benetato G, Oprean R - *Contribuții la studiul asistenței animalelor suprarenoprive* Clujul medical, 1936, 17:131-138.

19 Benetato G, Munteanu N - *Influența echilibrului acido-bazic al alimentelor asupra unor proprietăți fizico-chimice și capacități de lucru a mușchiului izolat*. Clujul medical, 1936; *17*:500-502

20 Benetato G, Oprean R, Munteanu N - *Contribuțiuni la studiul mecanismului fizico-chimic al sensibilității*. Clujul medical, 1938, *19*:711-723

21 Baciu I - *Fiziologie*, ediția a II-a. Ed didactică și pedagogică, București, 1977

22 Ulutiu M - *Un mare deschizător de drumuri: profesorul Grigore Benetato*. Viața medicală, 1992; *4*:2

23 Benetato G, Oprisiu C, Baciu I - *Systeme nerveux central et phagocytose*. J Physiol, 1947; 39:191-197

24 Baciu I - *Comunicare personală*

25 Benetato G, Oprisiu C, Baciu I et al - *Sur l'action antagoniste de l'adrénaline et de la chlorpromazine sur les centres vaso-moteurs*. J Physiol, 1957; 49:811-819

26 Cojocaru A - *Un maestru al fiziologiei contemporane*. Revista de medicină și farmacie/Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle, 1996; 42:146-152

27 Benetato G - *Ancheta asupra alimentației țăranului din munții Apuseni (comuna Măgura)*. Clujul medical, 1936; *17*:661-676

28 Benetato G - *Ancheta asupra alimentației țăranului din munții Apuseni (comuna Măgura)*, Partea a II-a. Clujul medical, 1936; 17:762-772

29 Benetato G - *Efortul fizic în lumina cercetărilor de laborator*. Tip "Transilvania", Cluj, 1933

30 Benetato G - *Problema alimentației pentru individ și colectivitate*, Partea I-II-a. Ed "Cartea Românească", Cluj, 1939

31 Bariety M, Coury Ch - *Histoire de la Médecine*. Librairie Arthème Fayard, Paris, 1963

32 Hastings P - *Medicine. An international history*. Ernest Benn, London & Tonbridge, 1974

33 Magner LN - *A history of medicine*. Marcel Dekker Inc., New-York-Basel-Hong-Kong, 1992

34 Mette A, Winter I - *Geschichte der Medizin*. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1968

35 Meyer-Steineg Th, Sudhoff K - *Illustrierte Geschichte der Medizin*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1965

36 Shryock RH - *Histoire de la Médecine moderne*. Armand Colin, Paris, 1956

37 Sournia J Ch - *Histoire de la médecine et des médecins*. Larousse & La Découverte, Paris, 1991

38 Taton R - *Histoire générale des sciences*. La science contemporaine. Le XX[e] siecle. Presses Universitaires de France, Paris, 1964

Sub specie aeternitatis

Aurel Cojocaru

Autorul face o succintă trecere în revistă a activității științifice a academicianului Gheorghe Brătescu, prilejuită de împlinirea de către marele iatroistoriograf român a 75 de ani de existență și aproape a jumătate de secol de activitate creatoare. Se fac referiri la contribuțiile revelatoare ale Domniei Sale la istoria medicinii române și universale. Sunt menționate cele mai importante texte memorialistice din autori români și culegerile de studii și cercetări medico-istorice. Este subliniată influența benefică și stimulatoare a Domniei Sale asupra învățământului universitar românesc de istoria medicinii.

Cuvinte cheie: istoria medicinii, iatroistoriografi români, Gheorghe Brătescu

The author writes a brief review of the scientific work of the scientist Gheorghe Brătescu, on the occasion of this year's commemoration of 75 years of existence and almost half a century of creative work of the great historian. References are made to his contributions to the Romanian and universal medicine. The most important memoirs texts from Romanian authors and different studies as well as medical and historical researches are mentioned . The beneficial influence of his work on the Romanian Universitary Education for medical history especially is also mentioned.

***Key words:** history of medicine, romanian medicine historians, Gheorghe Brătescu*

Ori de câte ori am simțit nevoia de a găsi un punct de sprijin, o certitudine, în contorsionata istorie a medicinii, supusă influențelor de tot felul, l-am recitit, printre alți eminenți iatroistoriografi, pe *Gheorghe Brătescu*. Și aceasta din anii tinereții, când unii dintre noi, copleșiți de responsabilitatea ce ne revenea ca ucenici ai celui care a fost Grigore Benetato, ne duceam obosiți, după ce laboratorul ne devorase energiile, la Institutul de istoria medicinii, unde trona aulic și ceremonios distinsa figură a lui Valeriu Lucian Bologa. Acolo te abandonai unui alt gen de lectură care-ți încălzea sufletul și aflai că fiziologia, oricât de scumpă inimii noastre, era numai o parte a "artei de a vindeca" a cărei istorie multimilenară se pierdea într-o negură deasă, nedeslușită pentru noi, partizani rezoluți și ireductibili ai "metodei experimentale". Așa l-am cunoscut prin intermediul scrierilor sale pe iatroistoriograful *Gheorghe Brătescu*.

Istoria medicinii și farmaciei românești a secolului XX nu poate fi concepută fără activitatea prestigioasă a acestui savant, mai puțin cunoscută studenților, medicilor și farmaciștilor din această zonă geografică a țării.

Disciplina de Istoria medicinii, stomatologiei și farmaciei, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 24.04.1997
Adresa pentru corespondență: A Cojocaru, Disciplina de Istoria medicinii, stomatologiei și farmaciei, UMF Târgu - Mureș, str. Gh Marinescu nr 38

Academicianul *Gheorghe Brătescu* s-a născut la 16 iunie 1922 la Vălenii de Munte. A studiat la Colegiul Național "Sf. Sava" pe care l-a absolvit în 1941. Urmează cursurile Facultății de Medicină din București și obține titlul de doctor în 1949.

Președinte al Societății de istoria medicinii-Filiala București între anii 1977 și 1986, membru titular al Academiei de Științe Medicale din 1991, academicianul *Gheorghe Brătescu* și-a consacrat viața studiului istoriei medicinii universale și evoluției propriei noastre medicini publicând o suită de monografii de cel mai stringent interes științific, traduceri adnotate din operele unor autori celebri, texte memorialistice ale unor medici români precum și 12 culegeri de studii și cercetări medico-istorice.[1,2,3,4] A reprezentat iatroistoriografia românească la memorabile congrese internaționale.[5,6] Este citat în lucrări științifice, manuale și cursuri universitare[7,8,9,10] redactate de autori români și străini.

Activitatea sa științifică este indisolubil legată de Centrul de Organizare a Ocrotirii Sănătății și de Institutul de Igienă și Sănătate Publică din București.

Interesul său pentru medicina universală s-a concretizat în lucrări cum sunt: "Hipocratismul de-a lungul secolelor" (1968), cu o tratare exhaustivă a subiectului și o impresionantă dedicație: "În amintirea tătălui meu, medic

hipocratic de țară", "Miracolul grec în medicină: hipocratismul" (1992) sau "Freud și psihanaliza în România" (1994).[11] A publicat lucrări de sinteză: "Etica medicală" (1969) sau "O istorie a medicinii" (1975), destinată marelui public, semnată N. Vătămanu și *G Brătescu*.[12,13]

A scris o "Schiță de istorie a istoriografiei medicale", despre "Medicina primitivilor" și "Medicina chineză" în tratatul de "Istoria medicinii universale" apărut în 1970 sub îngrijirea lui VL Bologa, fiind unul dintre redactori (CI Bercuș, *G Brătescu*, N Vătămanu) și a redactat în colaborare un excelent "Dicționar cronologic de medicină și farmacie" (1975).[14,15]

A dat expresie preocupării sale statornice pentru medicina românească în lucrări cum sunt: "Istoria ocrotirii sănătății muncitorilor din România" (1957), "Sănătatea Bucureștilor 1862-1944" (1970), "Tinerețea lui Carol Davila" (1979), "Grija pentru sănătate. Primele tipături de interes medical în limba română" (1988), "Pasteurianismul în România" (1996).[16,17,18,19]

Acad. *Gheorghe Brătescu* este unul dintre redactorii excelentului tratat de "Istoria medicinei românești" apărut în 1972, sub redacția lui VL Bologa, *G Brătescu*, B Dutescu și Șt M Milcu, lucrare atât de necesară, despre care acad Șt M Milcu scria în "Cuvânt înainte": "Istoricii medicinei românești s-au devotat cu competență și patriotism acestei opere. S-a reușit astfel să se elimine riscul unei tratări "provinciale" a istoriei medicinei noastre". Într-adevăr, au colaborat la această monumentală lucrare prestigioși iatroistorici și istorici ai farmaciei din toate provinciile românești: Gabriel Barbu, Constantin I Bercuș, *Gheorghe Brătescu*, Benone Dutescu, Ion F Georgescu, Nicolae Marcu, Ștefan Marius Milcu, Constantin Săndulescu, Nicolae Vătămanu (București); Valeriu Lucian Bologa, Ion Horațiu Crișan, Samuel Izsák (Cluj); Constantin Romanescu (Iași); Atila Stoiacovici (Timișoara); Iosif Spielmann (Târgu Mureș); Arnold Huttmann (Brașov), ulterior profesor la Universitatea din Aachen). Academicianul *Gheorghe Brătescu* a scris pentru acest tratat cea mai mare parte din capitolul VI: " Sănătatea publică după Unirea principatelor", "Medicii în războiul de independență", "Știința medicală după Unirea principatelor", "Organizarea sanitară între 1885-1916", "Afirmarea științei medicale românești", "Preocupări de medicină socială" (în colaborare cu A.Stoiacovici) și "Serviciul sanitar în războiul din 1916-1918".[5]

Datorită străduinței Domniei Sale au devenit accesibile publicului românesc operele lui Ibn Sina (Avicenna), Claude Bernard, René Descartes, Julien Offroy de la Mettrie etc. din care a publicat traduceri comentate. Statornica sa iubire pentru trecutul medicinii noastre l-a determinat să publice însemnările memorialistice ale lui Zaharia Petrescu, Gheorghe Marinescu, Francisc Rainer, Iuliu Moldovan et al.

Traducerea din limba franceză (1958) a capodoperei lui Claude Bernard: "Introduction à l' étude de la médecine expérimentale" (Paris, 1865), însoțită de un studiu introductiv fără egal, de pertinente note explicative și indice de nume, reprezintă un model al genului, relevând incontestabilul talent scriitoricesc al Domniei Sale.

Cu o intuiție remarcabilă, în studiul său introductiv, academicianul *Gheorghe Brătescu* recunoscând în savantul francez "un mare deschizător de drumuri" scrie: "Claude Bernard face parte din categoria atât de restrânsă a savanților care n-au cunoscut propriu-zis înfrângerea în activitatea de cercetare științifică. Atunci când ipoteza inițială se dovedea neîntemeiată, ilustrul fiziolog știa să tragă toate concluziile din asemenea nereușite și să-și orienteze investigațiile în direcția rodnică. Eroarea însăși are laturile ei pozitive pentru cel înzestrat cu spirit critic".[21] Această aserțiune a marelui nostru iatroistoriograf își păstrează și astăzi nealterată valabilitatea, după trecerea aproape a patru decenii de când a fost formulată.

La a 75-a aniversare a Domniei Sale, academicianul *Gheorghe Brătescu* rămâne pentru noi toți un model autentic de tinerețe și spiritualitate, de temperanță și modestie. Aș vrea ca anii ce vin să ducă la realizarea tuturor proiectelor Domniei Sale de viitor.

Mă uit la volumele pe care le-a scris și care stau, tăcute, în rafturile bibliotecii mele. Se întinde un arc peste timp și am sentimentul că peste secole, când cineva, aici pe meleagurile noastre străbune sau în alt colț de lume, va face o sinteză a iatroistoriografiei românești, opera acad. *Gheorghe Brătescu* își va păstra *sub specie aeternitatis* inestimabila ei valoare.

BIBLIOGRAFIE

1 Barbu G, Brătescu G, Manoliu V - *Istoria medicinei*. Studii și cercetări. Editura medicală, București, 1957

2 Brătescu G - *Aspecte istorice ale medicinii în mediul rural*. Editura medicală, București, 1973

3 Brătescu G - *Din trecutul medicinii și al educației sanitare*. Studii și note. Editura medicală, București, 1978

4 Brătescu G - *Trecut și viitor în medicină. Studii și note* Editura medicală, București, 1981

5 Brătescu G, Manoliu V - *Sources roumaines de l'iconographie médicale du XVI-e siecle*. Communication présentée au XV-e Congres International d'Histoire de la Médecine, Madrid, 1956

6 Brătescu G - *Les débuts de l'ere pastorienne en Roumanie*. Communication présentée au XVI-e Congres International d Histoire de la Médecine, Montpellier, 1958
7 Ancusa M, Nistor F - Istoria medicinei. HIMT, Timişoara, 1986:188
8 Cojocaru A - *Istoria medicinii*, vol I UMF, Târgu Mureş, 1995: 292
9 Iftimovici R - *Istoria medicinei*. Editura ALL, Bucureşti, 1994:367
10 Romanescu C - *Istoria medicinei. Evoluţia practicei şi teoriei medicale*. IMF, Iaşi, 1981:177
11 Brătescu G - *Hipocratismul de-a lungul secolelor*. Editura ştiinţifică, Bucureşti, 1968
12 Brătescu G - *Etica medicală*. Editura ştiinţifică, Bucureşti, 1969
13 Vătămanu N, Brătescu G - *O istorie a medicinii*. Editura Albatros, Bucureşti, 1975
14 Bologa VL - *Istoria medicinei universale*. Editura medicală, Bucureşti, 1970
15 Brătescu G - *Dicţionar cronologic de medicină şi farmacie*. Editura ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1975
16 Brătescu G - *Istoria ocrotirii sănătăţii muncitorilor din România*. Editura medicală, Bucureşti, 1957
17 Brătescu G - *Sănătatea Bucureştilor* (1862-1944). Editura medicală, Bucureşti, 1970
18 Brătescu G - Pasteurianismul în România. Viaţa medicală, 1996; 8, 364:2-3
19 Brătescu G - *Grija pentru sănătate. Primele tipărituri de interes medical în limba română (1581-1820)*. Editura medicală, Bucureşti, 1988
20 Bologa VL, Brătescu G, Dutescu B et al - *Istoria medicinei româneşti*. Editura medicală, Bucureşti, 1972
21 Bernard C - *Introducere în studiul medicinei experimentale*. Editura ştiinţifică, Bucureşti, 1958

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
1945
GEORGE EMIL PALADE

In memoriam

Așa cum a trăit: discret, fără stridențe, fără a incomoda, dedicat muncii, cinstei familiei și societății, a părăsit viața în data de 2 Martie 1997 cel ce a fost Conf. dr. Nüszl Ladislau la vârsta de 59 de ani.

Coleg de o deosebită delicatețe, organizat în muncă, de o probitate ireproșabilă, devotat specialității pe care o practica, cadru didactic mult apreciat, cercetător meticulos, iubit de bolnavi și de personal, a lăsat în urma sa sincere regrete.

Dumnezeu să-l odihnească în pace.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Șeful Clinicii Dermatologice
din Târgu - Mureș

Prof. dr. Buțiu V Ovidiu

În memoria dr. Fugulyán Grigore, medic primar oftalmolog

În ziua de 27 martie 1996 a încetat din viață dr. Fugulyan Grigore, unul dintre cei mai buni medici primari oftalmologi din Târgu - Mureș. S-a născut la 20 ianuarie 1920 în Ungaria. Gimnaziul l-a terminat la Cluj unde din 1933 a fost crescut de către mătușa sa, dr. Fugulyán Katalin, renumit medic oftalmolog.

A fost student la Facultatea de Medicină din Cluj până în 1944 după aceea și-a continuat studiile la Budapesta și apoi în Halle unde în 1945, după absolvire, a primit diploma de doctor-medic.

Reîntors în România s-a instalat la Târgu - Mureș unde în 1947 a depus din nou jurământul lui Hipocrate. A făcut parte din prima promoție de medici ai Facultății de Medicină din Târgu - Mureș.

Și-a început cariera universitară în 1946 ca preparator la Clinica de Oftalmologie din Târgu - Mureș. Din 1949 a fost asistent universitar până în 1964. În perioada 1953-59 a fost directorul Școlii Tehnice Sanitare. A obținut gradul de medic primar în 1959, iar cel de Doctor în științe medicale în 1967.

Din 1964 până în 1983 când a fost pensionat și-a desfășurat activitatea medicală în Policlinica Județeană din Târgu - Mureș.

Numărul lucrărilor științifice depășește 160. Domeniul pe care l-a studiat mai mult a fost glaucomul. A demonstrat cu observații clinice și studii experimentale că și procesele pulmonare au rol în creșterea tensiunii oculare. A introdus la Clinica de Oftalmologie din Târgu - Mureș tratamentul cu glicerol în glaucom. Lucrările sale au apărut în Revista Medicală, Oftalmologie, Szemészet, etc, iar extrase din lucrări și în publicații din străinătate.

A colaborat la redactarea de cursuri universitare în domeniul oftalmologiei împreună cu prof. V. Săbădeanu, dr. Szerémi, dr. Henter Kálmán, scriind despre analizatorul optic și despre bolile cristalinului.

În 1989 a publicat împreună cu prof. Fodor F. volumul intitulat „Îmbătrânirea ochilor".

A fost membru al Societății Europene de Glaucom, al Societății Ungare de Oftalmologie, a participat la congrese în țară și în străinătate. A publicat numeroase articole pe diverse teme în Dolgozó Nő, Új Élet, în ultimii ani și în ziarul local Népujság.

La Târgu - Mureș, cunoștințele sale au fost apreciate mai ales de bolnavii pe care i-a consultat și tratat.

Până în august 1995 a lucrat la Policlinica cu Plată din Târgu - Mureș când, după o zi de muncă, boala instalată brusc l-a împiedicat în continuarea activității medicale.

Să ne aducem aminte de el cu pioșenie pentru că și-a consacrat întreaga lui viață pentru binele bolnavilor și al familiei sale.

Dr. Fugulyán Katalin,
Târgu - Mureș
10. 08. 1996

- ACICLOVIR
- ACID ACETILSALICILIC
- ACID ACETILSALICILIC TAMPONAT
- AMBROXOL 30
- ANTALCOL
- CLORZOXAZON-ARMEDICA®
- CORDIL™ 10
- CORDIL™ 20
- CORDIL™ 40 SR
- CUTADEN
- DIAZEPAM-ARMEDICA® 2 mg
- DIAZEPAM-ARMEDICA® 10 mg
- DOXYLIN™ 100
- EDULCICLAM®
- EFEDRINĂ-ARMEDICA®
- EXTRAVERAL
- FASCONAL P®
- FENILBUTAZONĂ
- FENITOIN
- GLUBEN™ 5
- HERPESTOP®
- HIPAZIN
- IODOSEPT®
- ISOPTIN® 40mg
- ISOPTIN® 80mg
- JECOLAN
- KETARFEN®
- LORIVAN™
- MAFENID
- MASTOPROFEN
- MEGUAN®
- NITRAZEPAM-ARMEDICA® 2,5 mg
- NITRAZEPAM-ARMEDICA® 5 mg
- NITROVITAL L 0,05 %
- NITROVITAL L 0,10 %
- OXAZEPAM-ARMEDICA®
- PENICILINĂ V SARE DE POTASIU 400.000 U.I.
- PIRACETAM-ARMEDICA®
- PREDNISON-ARMEDICA® 1mg
- PREDNISON-ARMEDICA® 5mg
- REVULSIN
- RYTMONORM® 150 mg
- ROMPARKIN®
- SALIFORM
- SIROFER®
- TOLBUTAMID-ARMEDICA®
- TROFOPAR®
- TUMIZON
- UNGUENT CU SULF ȘI CARBONAT DE CALCIU

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE EMIL ... TÂRGU MUREȘ 19 25

ROMÂNIA, 4300 TÂRGU-MUREȘ, STR. CUZA VODĂ NR. 99-105
TEL: (004) 065-164.067; FAX: (004) 065-164.875; TELEX: 65252 ARMED

UNIVERSITATEA
GEORGE EMIL PALADE
MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ

P II 696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 44
Nr. 3-4
1998

Universitatea de Medicină şi Farmacie din Târgu-Mureş

Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
19
25

Revista de Medicină şi Farmacie

Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Publicaţie a Universităţii de Medicină şi Farmacie din Târgu Mureş

ISSN 1221-2229

Adresa
Gheorghe Marinescu nr. 38
4300 Târgu Mureş
Tel. (+40)-65-215551
Fax (+40)-65-210407

Colegiul de redacţie

Redactor şef
Prof. dr. Ion Pascu
Redactori şefi adjuncţi
Prof. dr. Ludovic Seres-Sturm
Conf. dr. Alexandru Boţianu
Conf. dr. Constantin Copotoiu

Secretar de redacţie
Carmen Căldăraru

Redactori
Dan Dobreanu
Egyed Imre
Sigrid Eşianu
Dumitru Moldovan
Muhlfay Gheorghe
Sorin Popşor
Alexandru Şchiopu
Tiberiu Băţagă

Tehnoredactor
Kelemen Noémi

Coperta
MasterDruck Târgu Mureş

Cuprins

Editorial

Sfaturi pentru un tânăr medic 207

Referate generale

Locul rezonanţei magnetice nucleare în modalităţile de diagnostic ale meningioamelor intracraniene 209
Eda Gliga Baubec

Aspecte privind histopatogeneza şi etiologia meningioamelor 213
Eda Gliga Baubec, Angela Borda, Felician Dorin Chirteş, Gheorghe Roşca

Chirurgia metastazelor pulmonare 218
Alexandru Boţianu, Petre Boţianu, Anca Sin, Alexandrina Ioniţă, Ion Pribac, Gabriela Jimboreanu, Kész Mártha, Valentin Căreianu, Teofil Muntean

Transplantul pulmonar 231
Alexandru Boţianu, Petre Boţianu, Anca Sin, Alexandrina Ioniţă, Teofil Muntean

Evaluarea reactivităţii vasomotorii prin metoda transcranial Doppler şi testul la acetazolamidă (Diamox)r în diferite tipuri de boli cerebrovasculare ischemice 240
Ioan Macavei, Ion Pascu

Greşeli de tehnică operatorie şi complicaţii ale osteosintezei Ender în fracturile masivului trohanterian 247
Nagy Örs, Tiberiu Sorin Pop, Balint Andor, Tiberiu Bătagă, Mircea Stoica, Ileana Laszlo, Kovacs Attila, Ovidiu Russu

Borrelioza (boala Lyme) 252
Ion Pascu, Rodica Bătaşe, Rodica Pascu, Maria Şoaita

Orientări şi discuţii actuale în problema limfoamelor maligne nehodgkiniene 261
George Simu, Galaftion Oltean, Cristina Hajdu, Camelia Croitoru, Mihai Tarcu, D.Luca

Medicul şi calitatea de funcţionar. Implicaţii juridice 270
Hecser László, Viorel Hădăreanu

Articole originale

The study of the efficacy of some preservers used in wine-growing as for bacterial flora present in raw wine, using the method of scattering of laser radiation 275
Mihai Olariu, Ion Nicolaescu, Peter Mihály

Locul şi rolul varsăturilor în cadrul stenozelor esofagiene post ingestie de substanţe caustice la copil 278
Balint Eugen, Pap Zoltán

Consideraţii asupra stenozei hipertrofice de pilor, în legătură cu unele observaţii personale 281
Balint Eugen, Pap Zoltán

Markerii serici ai infecţiilor produse de virusurile hepatitice B, C şi virusul imunodeficienţei umane la pacienţi supuşi dializei periodice 284
Monica Dănilă, Gheorghe Popescu, Ionuţ Hosu, Cristina Golea, Monica Sabău

Studiul influenţei vitaminelor antioxidante asupra oxidării in vitro a lipoproteinelor cu densitate scăzută 288
Minodora Dobreanu, Módy Eugen

Kórismézési és kezelési tapasztalatok endokrin ophthalmopathiában 292
Elekes Ella Mária, Kun Imre Zoltán

Shuntul sistemico-pulmonar: procedeu paliativ de tratament în cadrul cardiopatiilor congenitale complexe 295
Emil Făgărăşan, Radu Deac, Sorin Balos

Infecţia cu Helicobacter pylori la copii cu durere abdominală recurentă 298
Amalia Făgărăşan, Constantin Rusnac

Consideraţii epidemiologice asupra epitelioamelor palpebrale 302
Monica Gavriş, I Horge, S Gavriş

Clopixolul în terapia unor psihoze acute şi exacerbări ale psihozelor cronice 306
Gheorghe Grecu, Marieta Grecu - Gaboş, Iosif Grecu - Gaboş, Monica Miron

Diagnosticul timpuriu al carcinomului gastric de tip intestinal pe biopsii endoscopice, prin determinarea proteinei p53 311
Cristina Haidu, George Simu, Simona Băţagă, Ligia Bancu, Doina Milutin

Importanţa determinării regiunilor organizatoare nucleolare în diagnosticul carcinomului gastric pe biopsie endoscopică 315
Cristina Hajdu, George Simu, Ligia Bancu, Simona Băţagă, Doina Milutin

Echilibrul simpatovagal cardiac şi testul opririi voluntare a respiraţiei 319
Incze Alexandru, Frigy Attila, Szilagyi Ferenc, Simion Cotoi
Modificări ale funcţiei renale la pacienţi supuşi intervenţiilor pe cord deschis 324
Mihai Liebhart
Evaluarea preoperatorie a funcţiei renale la pacienţi supuşi intervenţiei chirurgicale pe cord deschis 328
Mihai Liebhart
Studiul reactivităţii cerebrovasculare prin testul cu acetazolamidă (Diamox) pe un lot de subiecţi sănătoşi utilizând ultrasonografia Doppler transcranială 331
Ioan Macavei, Dan Văsieşiu, Ion Pascu
Hipersensibilitatea la adenozină nu este singurul mecanism fiziopatologic în sindromul X 336
Sorin Micu, Constantin Georgescu, Ciprian Suciu
Situs inversus total cu comunicare minimă interatrială şi sindrom X 341
Sorin Micu, Constantin Georgescu, Ciprian Suciu
Efectele acute ale expunerii controlate la noxe azotate inhalative asupra parametrilor spirometrici şi reactivităţii bronşice 348
Dumitru Moldovan, Vass János Robert
Cementmentes csipőizületi endoprothesisek beültetése során szerzett tapasztalataink 355
Nagy Örs, Bálint C. Andor, Seres - Sturm Lajos, Sorin Tiberiu Pop, Tiberiu Bățagă, Kovács Attila, Bod Peter
Chistul hidatic osos în cazuistica clinicii noastre 358
Nagy Örs, Tiberiu Sorin Pop, Tiberiu Bățagă, Bod Peter, Kovacs Attila
Particularităţi clinico-evolutive ale limfoamelor maligne nehodgkiniene cu debut extraganglionar 361
Galafteon Oltean, Smaranda Demian
Modificări biochimice în perioada creşterii şi maturării legumelor şi fructelor 365
Alexandrina Oşan, Aura Rusu, Korodi Adel
Consideraţii etiopatogenice, clinice şi paraclinice asupra a 56 copii cu encopreză 369
Elisabeta Racoş, Constantin Rusnac
Orificiile accesorii ale mandibulei la om (Foramina accesoria mandibulae) 372
Rácz Ludovic
Amigdalita cronică - cercetări microbiologice 376
Sorin Sabău, Constantin Drașoveanu, Péter Mihály
Consideraţii asupra principalelor indicaţii ale amigdalectomiei 380
Sorin Sabău, Gheorghe Muhlfay
Particularităţi ale aspectului ecografic al endometrului sub tratament cu Tamoxifen 385
Szabo Béla
Corelaţie între sindroamele polimalformative şi malformaţiile cardiace congenitale 388
Rodica Togănel, Ioan Muntean, Liliana Gozar, Anca Sglimbea
Incidenţa malformaţiilor cardiace congenitale în sindroamele polimalformative 393
Rodica Togănel, Ioan Muntean, Anca Sglimbea
Purtătorii asimptomatici de germeni - surse potenţiale de infecţii nosocomiale 398
Felicia Toma, Nicoleta Pătrulescu, Florin Brezan

Farmacie

Formarea perechilor de ioni - factor de influenţă al biodisponibilităţii tiaminei hidroclorice 402
Dudutz Gyöngyi, Kincses Ajtay Mária
A dezoxikolsav és az acetilszalicilsav kölcsönhatásának fizikai-kémiai vizsgálata 406
Dudutz Gyöngyi, Kincses Ajtay Mária, Méte Enikő
Studiul interacţiunii verapamilului cu analgezice opioide si neopioide în testul antinociceptiv cu formalină 409
Gheorghe Feszt, Sorina Cucuiet, Monica Lăteaţă, Marioara Monea
Illóolajok ß-ciklodextrinnel képezett zárványkomplexeinek vizsgálata termofraktográfiás és gázkromatográfiás módszerrel 413
Kakasy András Zoltán, Gyáresi Árpád
Determinarea constantelor de formare a complecşilor unor flavonoide cu ioni metalici de importanţă bioanorganică 417
Daniela Micu, Tőkés Béla, Gabriela Suciu
Studiul interacţiunii unor metilxantine cu analgezice 420
Marioara Monea, Gheorghe Feszt, Dianamaria Mistra, Sorina Cucuiet
Dibenziliden-ciklohexanon származékok polarográfiás görbéinek kinetikus jellege és mennyiségi értelmezése 424
Tőkés Béla, Sipos Emese
Noi strategii în prospectarea şi optimizarea medicamentelor. Principiile de bază ale prospectării bazate pe retrometabolism şi livrare la ţintă 428
Tőkés Béla

Stomatologie

Utilizarea unui preparat vegetal în tratamentul antiinflamator al parodontopatiilor marginale cronice 433
Dan Virginia, Alexandru Monea, Mihály Péter
Evaluarea inlayurilor compozite prin microscopie electronică cu baleiaj 438
Székely Melinda, Fülöp Kristóf, Bocskay Ştefan

Tehnici chirugicale

The lobar pulmonary resection with monoblock artery-bronchus mechanical suture using the UKL-70 apparatus 442
Alexandru Boţianu, Petre Boţianu, Alexandrina Ioniţă, Martha Kesz, Dana Rusu, Alexandru Hintea, Ion Pribac, Valentin Căreianu

Prezentare de caz

Carcinoid hemoragic al corpului gastric rezolvat prin gastrectomie totală 450
Alexandru Boţianu, Anca Sin, Petre Boţianu, Dan Cozma, Alexandrina Ioniţă, Valentin Căreianu, Adriana Gomotărceanu, Cornelia Togănel, Teofil Muntean, Marcel Tanţău
Thyreopathiás betegnél jelentkező orbitatumor ... differenciál diagnosztikai problémái 456
Elekes Ella Mária, Csiszár Anna, Daroczi János, Ács János, Vitályos Orsolya, Bogyó Réka
Nefropatia de reflux şi hipertensiunea arterială la copil. Observaţii pe marginea a cinci cazuri clinice 458
Cristina-Oana Mărginean, Ioan Muntean

Pagina Colegiului Medicilor

Contractul Cadru aprobat în 15 februarie 1999 465

Probleme actuale ale modernizării învăţământului superior medical

CENTRUL DE EDUCAŢIE MEDICALĂ 472
Alexandru Boţianu, Anca Sin
Filosofia în serviciul lui Esculap 475
Gheorghe Crăciun, Maria Georgescu
Societatea educaţională şi educaţia permanentă .. 478
Ioan Muntean

Istoria medicinii

Claude Bernard şi vocaţia sa demiurgică 480
Aurel Cojocaru

Manifestări ştiinţifice

Al 17-lea Congres Internaţional de Cancer Rio De Janeiro, 23-28 August 1998 486

Sfaturi pentru un tânăr medic

INTRODUCERE LA CURSUL DE MEDICINĂ INTERNĂ

Ești la începutul carierei și ți-ai ales o profesiune frumoasă, care se adresează omului și problemelor lui de sănătate. Ai de rezolvat impasul în care l-a adus boala, iar vindecarea sau ameliorarea stării de sănătate este legea supremă a profesiei medicale (Salus aegroti suprema lex).

Ca să poți reuși în această profesie este nevoie de o muncă susținută și permanentă, conform dictonului: „nulla die sine linea". Ai nevoie de informare zilnică și la zi, prin consultarea tratatelor, a revistelor de specialitate, dar și de acumulare și consumare de produse ale culturii generale.

Ai terminat cursurile, ai efectuat stagiile și lucrările practice, ai acumulat o seamă de cunoștințe teoretice și practice. Trebuie acum să cerni din cele acumulate adevărurile durabile, să-ți fixezi cunoștințe ferme, să-ți asculți modul de a raționa. Acumularea de cunoștințe teoretice și antrenamentul practic sunt abia la început. Un medic învață mereu și ajunge să aibă cu timpul așa-zisa „experiență cumulată", de covârșitoare importanță practică. Medicul este student toată viața iar când nu mai este student încetează de a mai fi medic. În această meserie sunt enorm de multe lucruri de învățat, iar într-o viață nu poți reuși să cuprinzi totul (ars longa, vita brevis). Este deci important să știi să scoți esențialul din diferite domenii ale medicinei. Este o artă să știi ce să citești, peste ce probleme să-ți arunci privirea și mai ales ce nu merită să citești. Ideal este să te adaptezi în studiul tău cerințelor concrete ale practicii, posibilităților de aplicare a cunoștințelor la realitatea concretă. Meseria și arta medicinii se învață de la un maestru. Învățământul complet este de la om la om, așa cum focul trece în foc, cum apa umple un bazin (R. Tagore). Poți învăța de la oricine are experiență, chiar de la colegii tineri, de la personalul mediu sau de la bolnavi și aparținători, dar este absolută nevoie de maeștri, de „bătrâni" cu experiență. Aceștia trebuie căutați și urmați, imitați, dar nu copiați. Ai nevoie de prieteni care să te ajute, dar nu de puține ori dușmanii sunt cei care te forțează să progresezi, să te afirmi.

Pentru a face față efortului cerut de misiunea de medic ai nevoie în primul rând de sănătate, pentru că numai așa poți fi optimist, plin de entuziasm și cu forță de muncă. Este important să știi să fii sănătos (medice, cura te ipsum). Aceasta presupune să înveți să te odihnești activ, să știi să te relaxezi, să nu faci abuzuri de nici un fel. O bună inserare în familie, în colectivul de muncă și în societate în general sunt absolut necesare echilibrului tău psihic și somatic, fără de care nu poți avea un bun randament profesional.

Sunt câteva reguli de conduită pe care consider util să ți le amintesc, reguli care de fapt se rezumă la grija deosebită pentru a reuși să ușurezi, să vindeci suferințele bolnavului, fără a-i provoca nici un rău (Primum nil nocere, deinde salutari). Nerespectarea lor duce de obicei la greșeli și va trebui să lupți toată viața pentru a greși cât mai puțin.

- Să eviți orice anamneză incorectă și incompletă. Anamneza, arta de a conversa cu bolnavul, este un deziderat pe care trebuie să ți-l însușești și cu timpul să-l perfecționezi. Cu ajutorul ei obții datele absolut necesare diagnosticului, dar reușești și să te apropii de bolnav, să-i cucerești încrederea. O discuție deschisă cu bolnavul aparține în bună parte chiar tratamentului, având de multe ori o pondere mai însemnată decât restul medicației. Prescrierea tratamentului cu indicațiile necesare, precum și diferitele sfaturi pe care le dai la sfârșitul consultației sunt extrem de importante în relațiile tale cu bolnavul și nu odată ele garantează succesul activității de medic.

- Nu examina superficial bolnavul și fă examenul obiectiv ca un bun profesionist. Însușirea tehnicii examinării bolnavului presupune un antrenament continuu, cu timpul crescând și capacitatea de a sesiza toate semnele necesare diagnosticului, fiind un bun antrenament al simțurilor tale (palpare, auz, văz, miros). Examinarea bolnavului să o repeți ori de câte ori este nevoie și să o aprofundezi dacă persistă vreo neclaritate în stabilirea diagnosticului.

- În contactul cu omul bolnav să nu neglijezi comunicarea nonverbală. Să fii conștient că fiecare gest, intonație, atitudine, mod de prezentare sunt mijloace de comunicare cu mare pondere, atât pentru medic (în observarea bolnavului), dar și în procesul de comunicare de la medic la pacient. Exprimarea degajată, cu umor, cu simpatie și caldă înțelegere constituie elemente importante ce pot influența psihicul pacientului. Nu uita că în relația cu bolnavul medicul este ca un artist, chiar dacă are unul sau câțiva spectatori. Arta comunicării

nonverbale se însușește și se perfecționează în timp, fiind necesar ca în fața bolnavului să fii destins, vesel, optimist, chiar dacă ești obosit sau ai probleme personale.

- Să nu primeze explorările paraclinice, de laborator, ci examenul clinic și gândirea clinică. Datele paraclinice să le integrezi în conceptul clinic fără să le absolutizezi. Să fii prudent când diagnosticul ți-l sprijini pe date paraclinice și hotărât când ele nu-ți susțin diagnosticul clinic.

- Să ai mereu în vedere condițiile și calitatea vieții pacientului tău. O rezolvare diagnostică și efortul terapeutic nu sunt suficiente sau nici utile dacă nu ții cont de faptul dacă viața pacientului merită să fie trăită sau nu.

- Atunci când culegi date, dar și atunci când gândești la patul bolnavului, să nu uiți de fenomenul dominației și umbririi din fiziologia sistemului nervos. Un semn prea evident, un raționament prea clar face să-ți scape lucruri mai puțin evidente, dar poate mai semnificative în stabilirea unui diagnostic.

- În cursul activității sale să nu-l uiți pe apostolul Toma, zis și necredincios. Dacă apar elemente noi, greu de explicat, e bine să ții „ochii deschiși și gura închisă" până te lămurești. O logică prea severă a fost de multe ori o piedică în calea noului și a adevărului. Nu crede orbește în nici o autoritate medicală, în nici un rezultat ce provine de la altul și nici chiar în tine, dacă vrei să nu greșești.

- În toate acțiunile tale să ai mult curaj, dar să-ți fie și teamă. Odată ajuns la o concluzie, să ai curajul să acționezi, să-ți asumi riscul posibil al unei manevre de diagnostic sau tratament. Dar să-ți fie frică în tot ceea ce faci, mereu să ai în vedere posibilitatea că poți greși. Să ții cont de incidentele, accidentele ce ar putea surveni dacă acționezi, dar și de cele care ar surveni dacă rămâi pasiv. Lupta dialectică între aceste extreme: frică și curaj și păstrarea echilibrului între ele sunt esențiale în meseria noastră.

- Să nu supraapreciezi tratamentul clasic, nici tratamentul de ultimă modă, care se poate schimba relativ rapid. Să ții mereu ochii deschiși la orice posibilitate de a influența în bine situația bolnavului prin orice tratament medical sau chiar paramedical. Medicina zisă alternativă (homeopatia, acupunctura, psihanaliza etc.) trebuie uneori luată în considerare, dacă poate fi utilă actului terapeutic.

- Pentru bolnav trebuie să ai înțelegere, empatie și să-l respecți. În profesia noastră nu putem lucra cu sentimente ostile sau prejudecăți. Toată activitatea medicală trebuie să decurgă "sine ira et studio". Fără inimă, fără empatie, sentimente calde, nu poți contribui la tratamentul complex al bolnavului.

- De multe ori pacientul nici nu dorește un diagnostic sau medicamente deosebite, având uneori nevoie doar de o discuție amicală și sinceră. Nu e bine să supralicitezi diagnosticul și tratamentul, deoarece până la boala iatrogenă este numai un pas.

- În practica medicală nu trebuie să existe secrete ce nu se spun altor confrați. Din puținul pe care-l cunoști trebuie să dai și altora. Egoismul este un sentiment incompatibil în relațiile unui medic bun.

- Să-ți amintești mereu că ai un rol important social, atât în păstrarea sănătății populației și prevenirea îmbolnăvirilor cât și în readaptarea la societate a foștilor bolnavi.

Tie îți revine sarcina, nu tocmai ușoară, să păstrezi echilibrul între interesele și necesitățile societății și între problematica și interesele individului.

Acestea sunt câteva gânduri, câteva sfaturi, pe care am dorit să ți le împărtășesc acum când începi să profesezi medicina, și îți urez să devii un medic așa cum și l-ar dori un om în suferință.

Prof.dr.Simion Cotoi

Locul rezonanței magnetice nucleare în modalitățile de diagnostic ale meningioamelor intracraniene

Eda Gliga Baubec

Meningioamele intracraniene sunt tumorile extra-axiale benigne cele mai frecvente, relativ ușor de diagnosticat. Ele pot fi evidențiate pe radiografiile plane și angiografiile executate cu alte scopuri datorită celor trei caracteristici ce permit diagnosticarea lor: hiperostoza, vascularitatea crescută și calcificările. Revoluția imagisticii din ultimele decenii, incluzând CT și RMN, a îmbunătățit mult posibilitățile de evaluare a meningioamelor. Diagnosticul de meningiom se face pe baza caracteristicilor morfologice, a densității (la CT) sau a intensității (la RMN) specifice și a comportamentului tumorii după administrare de contrast. RMN cu contrast paramagnetic este modalitatea diagnostică de elecție datorită senzitivității crescute la alterarea apei tisulare, absenței artefactelor osoase și multiplanarității imaginilor.

Cuvinte cheie: meningiom, diagnostic, CT, RMN

Intracranial meningiomas are the most common extra-axial benign tumors. They may be diagnosticated incidentally on plain radiographs and angiograms obtained for other purposes. Three characteristic findings may be encountered that allow for the diagnosis of meningiomas: hyperostosis, increased vascular markings and calcification. The revolution in imaging, including CT and MRI, that has occurred over past decades has dramatically improved the ability to evaluate meningiomas. The diagnosis of a meningioma is made on the basis of: the morphology, the density (CT), intensity (MRI) and enhancement features of the mass. Contrast-enhanced MRI is the diagnostic procedure of choice in the evaluation of meningiomas because of its increased sensitivity to alteration in tissue water, absence of artifact from bone and multiplanar imaging.

Key words: meningioma, diagnosis, CT, MRI

Meningioamele ocupă un loc aparte în diagnosticul proceselor intracraniene înlocuitoare de spațiu, având trăsături caracteristice care le fac relativ ușor de recunoscut. În 1925, Sosman și Putnam[1] erau capabili să diagnosticheze 49% din 95 de meningioame numai pe baza radiografiilor plane. Bineînțeles, evoluția imagisticii din ultimele două decenii și jumătate, incluzând tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN), au îmbunătățit substanțial posibilitatea evaluării meningioamelor, detronând radiologia clasică și diminuând rolul angiografiei. Specificitatea aspectului meningioamelor derivă din câțiva factori. Unul din aceștia este simplul fapt că marea majoritate a maselor extra-axiale sunt meningioame, iar diagnosticul diferențial cu alte tumori este relativ ușor de făcut. Intră în discuție tumorile benigne ca neurinoamele de acustic și adenoamele pituitare care mimează meningioamele, dar se poate vizualiza originea acestor leziuni din structuri anatomice specifice (canalul auditiv intern, respectiv șaua turcească), unde de regulă nu se localizează meningioamele. Tumorile extra-axiale maligne (metastaze, limfoame, sarcoame primare), ca și masele inflamatorii (sarcoidoza), sunt leziuni rare. Comparativ, masele intra-axiale pot reprezenta o largă varietate de neoplasme primare sau metastatice, leziuni inflamatorii, focare ischemice sau hemoragice.

Meningioamele pot fi descoperite accidental pe radiografiile plane sau pe angiografiile efectuate în alte scopuri pe baza a trei trăsături caracteristice: hiperostoza, vascularitatea crescută și calcificarea. Ele variază ca incidență și semnificație, dar când sunt prezente, în special în combinație, permit un diagnostic de acuratețe.[1,2,3] Meningioamele sunt cauza cea mai frecventă a hiperostozei focale. Vascularitatea crescută este tipică meningioamelor care sunt irigate din ramuri durale. Se suspectează foarte ușor pe radiografiile craniene latero-laterale meningioamele de convexitate care sunt vascularizate de artera meningeală medie, al cărei șanț apare vizibil îngroșat. Calcificările sunt mai rare și mai puțin specifice, fiind difuze, fine sau nodulare.

Catedra de Histologie, U.M.F. Târgu-Mureș
Primit la redacție: 22.10.1998
Adresa pentru corespondență: Eda Gliga Baubec, Catedra de Histologie, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38

Anterior tomografiei computerizate, angiografia a fost modalitatea diagnostică primară în evaluarea meningioamelor, păstrându-şi şi acum valoarea în cazurile speciale. Peste 90% din meningioame sunt hipervascularizate, restul fiind meningioame supraselare mici sau *en plaque*. Vascularizaţia este realizată de ramuri din artera carotidă externă (prin artera meningeală medie), artera carotidă internă (prin trunchiurile meningohipofizal, oftalmic-etmoidal) şi artera vertebrală (prin ramul meningeal posterior). Arterele durale ce irigă tumora sunt dilatate, iar faza arterială precoce vizualizează o dispoziţie intratumorală radiară caracteristică. Acest aspect, cunoscut sub numele de *blush*, persistă şi chiar se accentuează în faza venoasă, tardivă.[4,5] Tumorile parenchimatoase au un aspect angiografic mult mai neregulat, iar vascularizaţia provine din vasele piale. Meningioamele liniei mediane şi rareori cele de convexitate pot fi irigate şi de arterele durale contralaterale; de aceea se impune angiografia bilaterală.[6] Meningioamele localizate în apropierea sinusurilor venoase mari pot comprima, invada şi/sau obstrua aceste structuri.

Înaintea folosirii contrastului paramagnetic (Gadolinium DTPA) în RMN, computer tomografia era superioară în detectarea meningioamelor datorită contrastului slab dintre tumoră şi cortexul adiacent în imagistica RMN fără contrast. Acum, chiar şi cele mai mici mase tumorale sunt uşor de detectat şi caracterizat după administrarea intravenoasă a gadolinium-ului.[7] Diagnosticul de meningiom se pune pe seama următoarelor trăsături:

-morfologia masei înlocuitoare de spaţiu, ţinând cont de configuraţie, localizare şi efect de masă asupra creierului adiacent;

-densitatea la CT sau intensitatea la RMN a masei tumorale şi caracterele încărcării cu contrast;

-prezenţa hiperostozei, calcificărilor, vascularizaţiei crescute şi identificarea irigaţiei arteriale şi a drenajului venos.

Cea mai importantă caracteristică este morfologia meningiomului.[8] Meningioamele sunt sesile, pedunculate, întinse (en plaque) şi mai rar complet separate de suprafaţa durală (intraventriculare sau fisurale). Cele mai multe sunt sesile şi apar ca mase focale, netede sau lobulate, cu largă ataşare de dură. Lobulaţia este prezentă când sunt localizate adiacent unor teritorii slab vascularizate (coasa creierului, cortul cerebelului) sau în apropierea vaselor mari din poligonul lui Willis. Meningioamele pedunculate au o ataşare îngustă de dură, iar cele *en plaque* apar ca o bandă de ţesut tumoral de-a lungul suprafeţei durale, de obicei la baza craniului, având marginile neregulate. Meningioamele intraventriculare, rare, apar în ventriculii laterali, iar facilităţile multiplanare ale imagisticii prin RMN permit un diagnostic diferenţial cert de glioamele cu aceeaşi localizare. Meningioamele fisurale sunt extrem de rare şi prezintă trăsături morfologice nespecifice, fiind complet înconjurate de creier, iar diagnosticul diferenţial este greu de făcut de tumorile intra-axiale.

Computer tomografia şi rezonanţa magnetică nucleară sunt modalităţi mai mult complementare decât exclusiviste în evaluarea meningioamelor. Pe măsură ce aceste tumori cresc în dimensiune, determină atrofie prin presiune şi tind să se inclaveze în parenchimul cerebral, imitând masele intra-axiale. Cu ajutorul RMN, datorită imaginilor multiplanare şi absenţei artefactelor osoase, este posibilă vizualizarea directă a bazei durale a meningioamelor sesile sau pedunculate, indiferent de localizarea lor. Unghiul făcut de marginea laterală a tumorii şi osul adiacent este important în stabilirea caracterului intra sau extra-axial: dacă acest unghi este obtuz, masa tumorală este cu mare probabilitate extra-axială, în timp ce în cazul unui unghi ascuţit se poate spune că aparţine parenchimului cerebral.[9]

Un alt criteriu în stabilirea diagnosticului este prezenţa unei interfeţe între tumoră şi creierul adiacent,[10] prezentă în peste 95% din cazuri şi

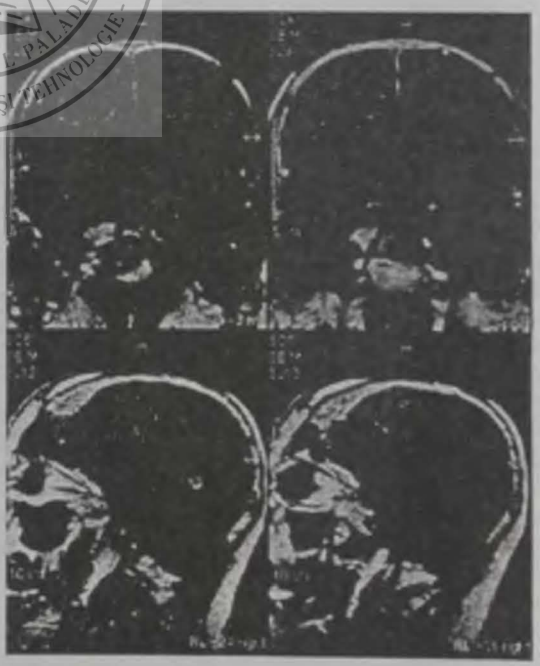


Figura 1. Meningiom de convexitate, imagine T1-ponderată, postcontrast (Magnevist)
Sus: secţiune coronară; jos: secţiune sagitală. În ambele secţiuni se evidenţiază o masă tumorală sesilă, cu bază durală şi localizare extra-axială

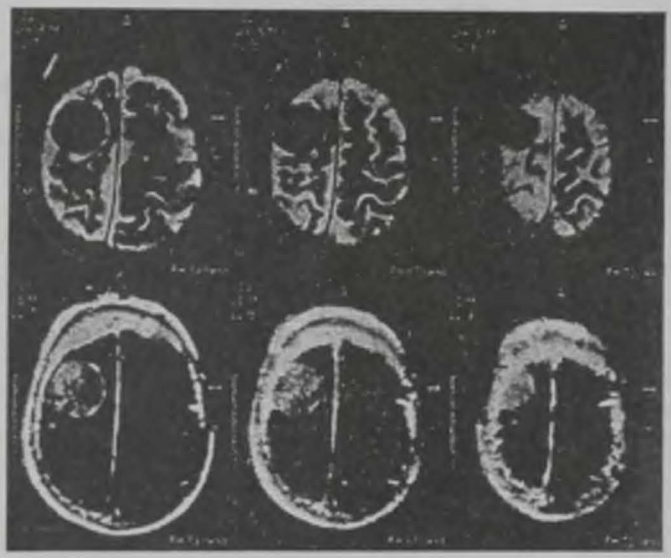


Figura 2. Același caz, cu secțiuni axiale; sus:imagini T2-ponderate, jos: imagini T1-ponderate postcontrast

Figura 3A

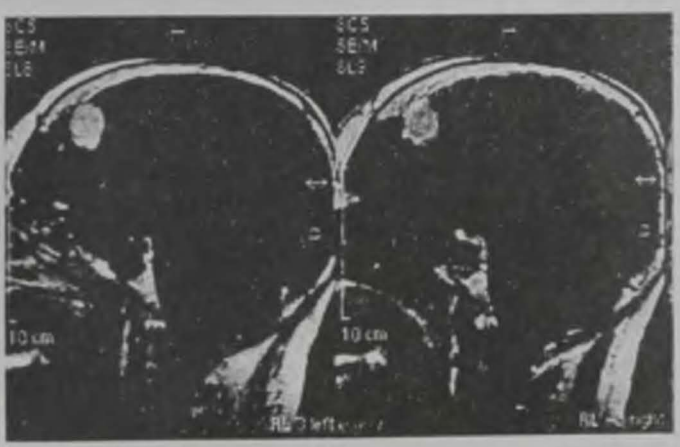


Figura 3B

Figura 3A și 3B. Meningiom cu punct de pornire din coasa creierului, imagini T1-ponderate, postcontrast, în secțiune coronară (3A) și sagitală (3B)

produsă de mai multe structuri. O capsulă hipointensă, oarecum șerpuită, frecvent întâlnită, reprezintă o capsulă venoasă sau structuri arteriale mari de la marginea leziunii. O interfață cu intensitatea lichidului cefalorahidian poate fi prezentă în marea majoritate a cazurilor. La vârstnici, pot fi evidențiate tumori mici plutind în spațiile subarahnoidiene dilatate. În tumorile mari, cu efect de masă, se conservă un spațiu subarahnoidian între meningiom și creierul subiacent.

Evaluarea creierului din apropierea tumorii poate fi deosebit de utilă în diferențierea leziunilor intra- de cele extra-axiale. Dacă se interpune cortexul între tumoră și creierul adiacent, localizarea extra-axială este confirmată.

RMN este superior CT în evaluarea efectului meningioamelor asupra structurilor vasculare adiacente.[9,10] Angiografia prin rezonanță magnetică poate fi folosită în clarificarea relațiilor tumorii cu vasele sanguine. Combinarea imaginilor T1 și T2-ponderate, de preferat în diferite planuri este foarte utilă. În special pentru tumorile bazei craniului se recomandă imaginile coronare achiziționate după administrarea contrastului, cu suprimarea semnalului țesutului adipos.[11]

În majoritatea cazurilor, meningioamele au un aspect caracteristic în ceea ce privește densitatea (CT) și intensitatea (RMN) masei tumorale; numai în 10-15% din cazuri au valori de densitate/intensitate atipice.[14] În aceste situații diagnosticul poate fi problematic, mai ales dacă au și trăsături morfologice nespecifice. Russell și colab.[8] raportează un procent de 8% de meningioame greșit diagnosticate la examenul CT.

Meningioamele tipice sunt izo- până la moderat hiperdense în raport cu cortexul la CT. Pe imaginile T1-ponderate, 60% din leziuni sunt izointense și 30% sunt moderat hipointense în raport cu substanța cenușie. În imaginile de densitate protonică și T2-ponderate, tumorile sunt izointense (50%) sau moderat hiperintense (40%) cu cortexul. Tumorile sunt, în general, heterogene. Restul de 10 până la 15% au densitate/intensitate variabilă. Atât aspectul tipic, cât și cel atipic al meningioamelor reflectă variația elementelor histologice din interiorul

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE GEORGE EMIL PALADE 1925

tumorii.[15] Majoritatea meningioamelor sunt mase ferme cu conținut similar de apă și proteine cu al substanței cenușii, de unde și densitatea/ intensitatea lor similară cu cortexul.

Detectarea și caracterizarea meningioamelor este mult îmbunătățită după administrarea contrastului intravenos.[12,13] Marea majoritate a tumorilor devin intens și uniform accentuate cu excepția calcificărilor intratumorale și a leziunilor chistice. Creșterea contrastului dintre tumoră și creierul adiacent permite o mai bună vizualizare a caracterelor morfologice. Tumorile de dimensiuni mici care pot scăpa unui examen fără contrast devin evidente. Acest lucru este extrem de important în evaluarea postoperatorie a pacienților deoarece distorsia anatomică poate ascunde o mică tumoră restantă sau recurentă.[16] Chiar dacă o leziune mare este identificată pe o secțiune fără contrast, aplicarea mediului de contrast paramagnetic poate completa cu succes informațiile oferite de examinarea RMN. Deseori se poate observa o accentuare pe mici suprafețe ce înconjură masa tumorală principală. În multe cazuri apare o accentuare liniară a durei adiacente meningiomului. Biopsia acestui țesut evidențiază prezența unui țesut tumoral sau a unui țesut de granulație, ceea ce are atât rol diagnostic, cât și semnificație terapeutică. Extirparea chirurgicală a zonei de dură marcată postcontrast previne apariția recurențelor. În aproximativ 10% din cazuri există meningioame multiple, situație asociată frecvent cu neurofibromatoza, dar care poate survenit și în afara acestei boli genetice.

În concluzie, RMN cu injectare de contrast paramagnetic (gadolinium DTPA) este procedura diagnostică de elecție în evaluarea meningioamelor.[17] Ea prezintă o serie de avantaje, dintre care cele mai însemnate sunt: senzitivitatea crescută la alterarea apei tisulare, absența artefactelor osoase și multiplanaritatea imaginilor obținute. Dezavantajele acestei metode sunt legate în special de costul ridicat al examenului și de numărul scăzut de aparate disponibile.

Lucrare realizată la Departamentul de Radiologie al Universității "La Sapienza", Roma, Italia

BIBLIOGRAFIE

1 Sosman MC, Putnam TJ - *Roentgenological aspects of brain tumors-meningiomas.* Am J Roentgenol, 1925; 13:1-12

2 Gold LHA, Kieffer SA, Peterson HO - *Intracranial meningiomas: a retrospective analysis of the diagnostic value of plain skull films.* Neurology, 1969; 19:873-878

3 Ethier R - *Thickness and texture.* In: Newton TH, Potts DG: Radiology of the skull and brain: the skull, vol 1, CV Mosby, 1971:154-215

4 Hodges FJ III - *Meningioma.* In: Taveras JM, Ferrucci JT Radiology: diagnosis-imaging-intervention, vol 3: Neuroradiology and radiology of the head and neck. Philadelphia JB Lippincott, 1989

5 Statin S - *Significance of some angiographic signs of intracranial meningiomas.* Acta Radiol (Diagn), 1966; 5:530-535

6 Wickom I - *Tumor circulation.* In: Newton TH, Potts DG Radiology of the skull and brain: angiography, vol 2 CV Mosby, 1971:2257-2285

7 Westbrook C, Kaut C - *MRI in Practice*, Blackwell Science, 1993:241-261

8 Russell EJ, George AE, Kricheff II - *Atypical computed tomographic features of intracranial meningioma: radiological-pathological correlation in a series of 131 consecutive cases.* Radiology, 1980; 135:673-682

9 Zimmerman RD, Fleming CA, Saint-Luis LA - *Magnetic resonance imaging of meningiomas.* AJNR, 1985; 6:149-157

10 Spagnolf MV, Goldberg HI, Grossman RI - *Intracranial meningiomas: high-field MR imaging.* Radiology, 1986; 161:369-375

11 Kamel H, Smyth D, Brennan RP - *Imaging make advances in skull-base tumors*, Diagn Imag Eur, 1997:39-46

12 Haughton VM, Rim AA, Czervionke LF - *Senzitivity of Gd-DTPA-enhanced MR imaging of benign extra-axial tumors.* Radiology, 1988; 166:829-833

13 Vogl TJ, Balzer JO - *Base of skull, nasopharynx and parapharyngeal spaces in head and neck imaging.* Neuroimag Clin North Am, 1995; 6(2):357-378

14 Pop T - *Rezonanța magnetică nucleară în diagnosticul clinic*, Ed Medicină București, 1995, 181-221

15 Beltramello A, Puppini G, Caudana R et al - *Clinical MR imaging of aggressive meningioma*, in Book of abstracts: ESMRMB, 10th Annual Congress, Roma, 1993, June 3-6

16 Voiculescu V, Pop T, Cosurbă M et al - *Aportul rezonanței magnetice nucleare în diagnosticul unor afecțiuni cerebrale*, Al VII-lea Congres Român de Radiologie, București, 1992, 29-31 mai

17 Zimmerman RD - *MRI of Intracranial Meningiomas.* In: Al-Mefty O Meningiomas, Raven Press, 1991:209-223

Aspecte privind histopatogeneza și etiologia meningioamelor

Eda Gliga Baubec, Angela Borda, Felician Dorin Chirteș, Gheorghe Roșca

Celulele din meningioame prezintă o asemănare remarcabilă cu celulele arahnoidiene normale, în special în privința ultrastructurii, mecanismului adeziunii celulare și a sintezei fosfolipidelor multilamelare sau a prostaglandinei D2. O ultrastructură mai puțin organizată, exprimarea mai redusă a merlinei și mutațiile genetice au drept rezultat o diferențiere și o funcționalitate scăzută în meningioame. Deși studiate de multă vreme, etiopatogenia meningioamelor este în mare parte necunoscută. Sunt incriminați diferiți agenți ca: traumatismele craniene, virusuri ce alterează structura ADN, radiații cu doze mici sau mari și neurofibromatoza acustică bilaterală. Fiecare dintre ei stimulează diviziunea celulară sau cauzează mutații genetice.

Cuvinte cheie: meningiom, histopatogeneză, etiologie

Meningioma cells show remarkable similarity to normal arachnoid cells, especially concerning their ultrastructure, cell adhesion mechanism and synthesis of multilamellar phospholipids or PGD_2. The less organized ultrastructure, reduced merlin expression and genetic mutations result in an impaired differentiation and function in meningiomas. The etiopathogeny of the meningiomas is to a great extent unrevealed in spite of the fact that they have been studied for a long time. They are caused by different agents like: head injuries, viruses that alter the DNA structure, low or high dozes radiation and BANF. Each of these either stimulates cell division or causes genetic mutations.

Key words: meningioma, histopathogeny, etiology

Meningioamele sunt cele mai frecvente tumori intracraniale ce provin din celule progenitoare non-neuroepiteliale.[1] Astăzi s-a demonstrat și la nivel ultrastructural ceea ce a fost intuit de clasici: asemănarea celulelor din meningioame cu celulele în ciorchine din vârful vililor arahnoidali normali (arahnoid cap cells). Cercetările efectuate în acest sens au vizat mecanismul de drenaj al lichidului cerebrospinal și mai ales modalitățile de traversare a endoteliului. Experiențele pe animale de laborator nu elucidează situația deoarece la om vilii arahnoidali sunt mai largi și au o structură mai complicată.[2] Fiecare vil apare ca un diverticul al spațiului subarahnoidian ce proemină prin peretele dural al sinusurilor venoase și al lacunelor lor laterale în lumenul venos, astfel încât apexul vilului fuzionează cu endoteliul sinusurilor. Cea mai mare parte a suprafeței vilului este acoperită de celulele endoteliale ce tapetează sinusurile venoase, restul fiind înconjurat de dura mater și bariera dura-arahnoidă. În esență, vilii arahnoidali sau granulațiile Pacchioni conțin cinci părți:[3]

-celulele endoteliale ce căptușesc sinusurile venoase;

-capsula fibroasă;

-stratul celular de barieră al arahnoidei;

-celulele în ciorchine din vârful vililor (arahnoid cap cell clusters);

-un ax central (miez).

Celulele endoteliale, cu rol crucial în absorbția lichidului cerebrospinal, prezintă ultrastructural vezicule de micropinocitoză, vacuole intracitoplasmatice și microvili. Sunt legate între ele prin joncțiuni strânse. Gradul în care acest endoteliu acoperă granulațiile este variabil. Numai la specia umană s-a evidențiat absența endoteliului la nivelul apexului anumitor vili, astfel încât *arahnoid cap cells* sunt în contact direct cu sângele venos. La animale endoteliul căptușește întreaga suprafață a vilului.

Capsula fibroasă a granulației arahnoide conține celule aplatizate, cu prelungiri lungi și citoplasmă electronodensă, identice cu cele din stratul celular de barieră al durei mater. Ele sunt dispuse printre fibrele colagene și elastice ale țesutului conjunctiv. Această capsulă este despărțită de endoteliul sinusului venos prin membrana bazală asociată endoteliului.

Stratul de celule arahnoidale al vililor este continuarea stratului celular de barieră al

Disciplina de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 03.07.1998
Adresa pentru corespondență: Eda Gliga Baubec, Disciplina de Histologie, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38

arahnoidei ce înconjură spațiul subarahnoidal. La apexul vililor aceste celule își modifică caracteristicile transformându-se în ciorchine de celule sau *arahnoid cap cell clusters*. Aceste celule au fost numite multă vreme meningocite sau meningoblaste și sunt structuri unice în organism. Ele sunt strâns alăturate și sunt solidarizate prin desmozomi. Deseori, mai ales la vârste înaintate, conțin organite calcificate concentric numite *corpi psamomatoși*.

Stratul normal de celule arahnoidale în ciorchine este caracterizat de prezența a numeroase cisterne extracelulare care apar goale electronomicroscopic sau conțin fie granulații fine, fie un material neclar, fie fosfolipide multilamelare. Aceste cisterne extracelulare formează canale de evacuare a lichidului cerebrospinal din miezul central al vilului arahnoidal în lumenul sinusurilor venoase. Miezul central este în directă continuitate cu spațiile subarahnoidiene craniale unde există o rețea vastă de prelungiri citoplasmatice ale celulelor trabeculare arahnoidiene.

Celulele meningioamelor au mai puține joncțiuni decât celulele arahnoidale în ciorchine din granulațiile normale, dar prezintă numeroase caracteristici ultrastructurale comune cu acestea. Cele mai tipice asemănări constau în prezența multiplelor interdigitații, a complexelor joncționale de același tip și a filamentelor citoplasmatice.[3,4] La nivel ultrastructural, ariile sincițiale din meningioame nu se pot diferenția de *arahnoid cap cell clusters* din vârful vililor arahnoidieni normali. Celulele aplatizate din tipul fibroblastic sau din septurile fibroase ale tipului sincițial al meningioamelor sunt identice cu cele din capsula fibroasă normală a vilului. Corpi psamomatoși identici cu cei întâlniți la vilii normali se formează adesea și în masele tumorale.[1,5]

Între celulele arahnoidiene din granulațiile umane normale s-a evidențiat în mod constant o glicoproteină transmembranară, Ca-dependentă, responsabilă de aderența intercelulară.[4] Numită *caderina epitelială* sau *E-caderina*, ea este distribuită în mod special între celulele arahnoidale din apexul vililor care au o densitate mai mare de cisterne extracelulare responsabile de transportul lichidului cerebrospinal. Rolul primordial al E-caderinei este de a lega pasiv între ele celulele arahnoidale adiacente din vilii arahnoidali. Interacțiunile adezive care rezultă permit modificări flexibile ale conformației celulelor și cisternelor extracelulare în timpul absorbției lichidului cefalorahidian.[6]

În meningioame, masa tumorală în expansiune produce mai ales o compresie și foarte rar o invazie a zonei cerebrale ce o înconjoară. În consecință, s-a sugerat că celulele meningioamelor proliferează menținându-și strânsa adezivitate intercelulară.[3,4] În meningioamele sincițiale și tranziționale, imunomarcajul cu anticorp monoclonal 6F9 pentru secțiuni la gheață și 5H9 pentru secțiuni la gheață și în parafină, a evidențiat clar prezența E-caderinei. Ultrastructural, ea este localizată la periferia celulelor, unde se concentrează în *zonula adherens* a joncțiunilor.

Aderența celulară caderin-dependentă este mediată de un grup de proteine citoplasmatice cum ar fi *α-catenina, moesina, ezrina, radixina*, etc.[7] La nivelul meningioamelor, prin imunomarcaj și imunohistochimie, s-a pus constant în evidență *α-catenina*. *Merlina*, o proteină asemănătoare cu radixina a fost implicată în patogeneza neurofibromatozei tip 2, la fel ca și moezina și ezrina. Se știe de mai mult timp că meningioamele se asociază cu neurofibromatoza, iar aceste proteine sunt localizate imediat sub membrana plasmatică, legând proteina membranară, E-caderina, de microfilamentele citoscheletului.

Prin imunomarcaj și imunohistochimie, merlina a fost evidențiată în toți vilii arahnoidali normali și în toate meningioamele studiate,[8,9,10] cu mențiunea că celulele meningioamelor prezintă un imunomarcaj mai slab sau neglijabil în comparație cu celulele vililor normali. Merlina este considerată a acționa ca un supresor tumoral prin legarea proteinelor membranare de filamentele intracitoplasmatice de actină, al căror contact inhibă creșterea celulară. Distrugerea sau localizarea defectuoasă a merlinei poate fi în legătură cu geneza meningioamelor.[10]

Dacă la fixarea preparatelor pentru microscopia electronică glutaraldehidei i se adaugă până la 1% acid tanic și se întărește fixarea cu tetraoxid de osmiu, atât celulele arahnoidale, cât și celulele meningioamelor dezvăluie numeroși corpi multilamelari de forma amprentelor digitale. Ei sunt prezenți intracitoplasmatic, dar și în spațiile intercelulare și în cisternele extracelulare. Numărul lamelelor dintr-un singur corp multilamelar variază între 3 și 20, cu o distanță de 5 nm între ele. Lamela dispusă la periferie se continuă uneori direct cu membrana citoplasmatică sau membrana mitocondrială a celulelor. Mai mult, acidul tanic este cunoscut a interacționa cu componenta colinică a fosfatidil colinei care alcătuiește în cea mai mare parte corpii multilamelari și este de asemenea prezentă în membrana celulară.[3] Aceasta sugerează că, probabil, corpii multilamelari sunt formați din fosfolipidele derivate din membrana celulară. Foarte interesant și încă inexplicabil e faptul că acești corpi au o ultrastructură similară cu depozitele surfactantului pulmonar uman.[11]

Recent a fost pusă în evidență în leptomeningele de șobolan, dar și în vilii arahnoidieni umani și în meningioame, o enzimă responsabilă de biosinteza prostaglandinei D_2 în sistemul nervos central. *Glutation-independent prostaglandin D_2 sintetaza (PGDS)* se localizează în vilii arahnoidali cu predominanță la nivelul citoplasmei perinucleare a celulelor arahnoidale situate imediat sub ciorchinele celular al apexului (cap cell cluster). Celulele meningioamelor prezintă aceeași reacție PGDS în regiunea perinucleară, cu extindere variabilă a imunomarcajului în citoplasma lor.[3] De aceea s-a sugerat că arahnoida umană și celulele meningioamelor pot sintetiza prostaglandina D_2.

Încă din 1973, Olsson[12] a demonstrat că 40% din compusul numit de el *I-labeled β-trace*, care este identic cu PGDS, se elimină prin urina voluntarilor cărora li s-a injectat în spațiul subarahnoidian lombar. În lichidul cefalorahidian uman s-a evidențiat o concentrație de 8 mg/ml de PGDS, care scade la pacienții cu hidrocefalie. Cercetările efectuate au permis stabilirea structurii primare a acestei proteine care face parte din superfamilia lipocalinei, un grup ce conține proteine secretoare cu capacitate de legare și transport a moleculelor lipofilice mici. Prostaglandina D_2 este sintetizată de PDGS din corpii multilamelari și este deci o proteină de transport care poate contribui la absorbția lichidului cefalorahidian din vilii arahnoidali în sinusurile venoase, găsindu-se în cantități însemnate și în celulele meningioamelor.

În concluzie, în ceea ce privește ultrastructura lor, mecanismele aderenței celulare și sinteza fosfolipidelor multilamelare sau a prostaglandinei D_2, celulele meningioamelor prezintă asemănări remarcabile cu celulele arahnoidiene normale. Ultrastructura mai puțin organizată, prezența merlinei în concentrație mai scăzută și mutațiile genetice rezultă dintr-o diferențiere și funcționalitate defectuoasă în meningioame. Probabil că elucidarea mecanismelor moleculare responsabile de funcționarea normală a vililor arahnoidali și circulația lichidului cefalorahidian este în strânsă legătură cu cauzele și consecințele transformării neoplastice.

Deși este unanim admis faptul că marea majoritate a meningioamelor provin din celulele vililor arahnoidali, și celelalte componente celulare ale piei mater, arahnoidei sau durei mater cum ar fi fibroblaștii ori celulele endoteliale pot lua parte, în diferite proporții, la formarea acestor tumori. În plus, celulele arahnoidale din vili pot fi pluripotente și capabile de a produce fibroblaști colagen-secretori consecutiv transformării în meningioame fibroblastice.

Schachenmayr și Friede[13] au arătat că stratul celular marginal al durei și stratul celular de barieră al arahnoidei, care în mod normal fuzionează, au două tipuri celulare distincte, amândouă cu potențial de transformare tumorală. Mai mult, meningele este considerat a proveni atât din mezodermul embrionar, cât și din crestele neurale. Această complexitate embrionară conferă celulelor meningoteliomatoase multiple proprietăți funcționale și constituie substratul diversității lor histologice.

Controversele și confuzia din jurul histogenezei meningioamelor este mai mult teoretică și este legată de explicarea diversității lor neîmpiedicând diagnosticarea și tratamentul meningioamelor.

Deși frecvente și descrise de multă vreme, *etiologia și patobiologia* lor este în mare măsură necunoscută. Meningioamele au fost puse în legătură cu o multitudine de factori genetici și de mediu. Este clar că au o cauză multifactorială și, printre agenții etiologici posibili se numără traumatismele craniene, virușii capabili de alterarea ADN-ului, radiațiile în doză mare sau în doză mică și neurofibromatoza acustică bilaterală (*bilateral acoustic neurofibromatosis, BANF*). Acești agenți au câteva trăsături comune. Ei pot genera o rată înaltă de diviziune celulară sau pot predispune la mutații genetice. Celulele arahnoidale din vârful granulațiilor Pacchioni normale au o rată scăzută de diviziune celulară și inducția unei diviziuni celulare poate fi un pas important în inițierea transformării lor tumorale.

Modificări ale structurii ADN-ului au fost identificate la nivel cromozomial în multe tumori. Dozele mari de radiații, ca și dozele mici precum și virușii pot altera structura ADN-ului. Similar, BANF a fost asociată cu modificări genetice specifice. Astfel, și meningioamele se asociază cu o varietate de factori genetici și de mediu, toți aceștia fiind capabili să altereze structura cromozomilor umani.

Prima incriminare a traumatismelor în etiologia tumorilor durale a fost făcută de Berlinghieri, încă în 1831, care acorda o perioadă de latență de 10-12 ani între traumatism și apariția tumorii. O conexiune între traumatisme și meningioame a făcut și Keen[14] la o tumoră pe care a extirpat-o în 1887. Ulterior, Cushing și Eisenhardt[15] au arătat că în cazuistica lor 32% din pacienții cu meningioame aveau în antecedente un traumatism cranian.

Nu se poate face o legătură între gravitatea traumatismului și tipul histologic sau mărimea meningiomului, multe dintre cazuri fiind izolate. De asemenea, s-a constatat că existau meningioame asimptomatice în momentul

loviturii, investigațiile efectuate după un traumatism nefăcând altceva decât să le evidențieze. Annegers și colab. au efectuat un studiu asupra celor cu traumatisme craniene în antecedente și nu au observat creșterea numărului meningioamelor sau a altor tipuri de tumori.[16] Putem spune deci că traumatismele craniene sunt cofactori în dezvoltarea anumitor meningioame, în timp ce multe statistici nu le acordă o importanță majoră în acest sens.

Radiațiile sunt cunoscute ca factori mutageni care, prin efectele fizice asupra ADN-ului, produc deleții și translocații, asociate cu transformarea neoplastică a celulelor. Criteriile pentru identificarea tumorilor radio-induse sunt:

-apariția tumorii în câmpul iradiat;

-o perioadă lungă de latență între iradiere și apariția tumorii;

-diferențierea histologică între tumoră și un neoplasm preexistent.

Meningioamele umane radio-induse sunt de două categorii distincte ce diferă mult din punct de vedere clinic: unele apar la câțiva ani după o iradiere cu doze mici pentru procese non-neoplazice, iar celelalte se evidențiază de asemenea după ani de zile, dar consecutiv unei iradieri cu doze mari (1500 - 6000 rad) pentru tumori preexistente ale capului și gâtului. Incidența scăzută a celor din urmă se datorează și faptului că durata de supraviețuire a pacienților cu neoplasme este mai mică decât perioada de latență dintre iradiere și apariția meningioamelor. Această perioadă este de 17 până la 21 de ani, descriindu-se și cazuri de apariție după 36, 38 de ani. Tumorile radio-induse au câteva trăsături comune:

-cea mai mare parte a lor se găsește la nivelul convexității (80%);

-sunt în general multiple;

-recidivează după extirpare chirurgicală;

-au caractere histologice maligne. Microscopic se evidențiază o celularitate crescută, pleomorfism celular și prezența celulelor gigante. Aceste trăsături histologice sugerează că meningioamele radio-induse au o creștere mai agresivă și o evoluție clinică rapidă.

Cercetările efectuate în ultimele două decenii au arătat că virusurile sunt capabile să producă tumori ale sistemului nervos la animale, dar nu a existat nici un astfel de model pentru meningioame. Dezvoltarea tehnicii a permis însă identificarea unor mici părți de ADN viral și a unor proteine virale în tumorile umane, inclusiv în meningioame. Fără posibilitatea de a spune cu certitudine că genele sau proteinele virale sunt agenți etiologici în meningioame, prezența lor este un pas important în stabilirea unei relații între virusuri și meningioame.

Inoculate la animale, papovavirusurile și adenovirusurile produc tumori ale sistemului nervos. Frecvența și tipul tumorii depind de locul inoculării, doza de virus și de vârsta animalului. Papovavirusurile sunt ubicuitare în corpul uman. Mulți adulți au anticorpi circulanți împotriva acestor virusuri ca urmare a unor infecții asimptomatice din copilărie. Papovavirusurile au fost împărțite în papiloma virusuri și polioma virusuri, ultimele capabile de a produce tumori nervoase. Papovavirusurile ADN și antigenul T au fost frecvent întâlnite în meningioamele umane. Nu este încă clarificat dacă infectarea virală a determinat transformarea tumorală sau celulele deja transformate au suferit o infectare virală. Virusul poate transforma celula sau poate acționa ca și cofactor al altui mutagen. Rolul său poate fi nu numai de factor mutant, ci și de menținere a unei stări anormale, de transformare tumorală. Astfel, rolul virusurilor în dezvoltarea tumorilor rămâne incert, deși se poate afirma cu certitudine implicarea lor în etiologia tumorală.

Neurofibromatoza, una din cele mai des întâlnite maladii ereditare autozomal dominante are o frecvență de 1 la 3000 de nașteri vii. Recent a fost posibilă o distincție clară între formele clinice, cea clasică, periferică - *boala Recklinghausen* (VRNF) și cea centrală - *neurofibromatoza acustică bilaterală* (BANF), determinându-se anomaliile genetice specifice fiecăreia dintre ele. Se știe de multă vreme că meningioamele se asociază cu BANF. Toți membrii familiei purtători ai genei sunt afectați, neexistând purtători asimptomatici. Când se identifică un nou pacient cu BANF sau în urmărirea clinică a celor deja cunoscuți este absolut necesară examinarea computer tomografică sau cu rezonanță magnetică nucleară, care evidențiază prezența meningioamelor, de cele mai multe ori multiple, evoluând paralel cu neurofibroamele acustice bilaterale și cu simptomele lor clinice: pierderea progresivă a auzului și pareze faciale. Meningioamele, unice sau multiple, spinale sau craniene, au aceleași localizări, creșteri și recurențe ca meningioamele obișnuite, neasociate cu BANF. În cazul celor multiple, cura chirurgicală se recomandă numai în creșteri tumorale rapide sau localizări simptomatice.

Studiile citogenetice au identificat un număr de anomalii cromozomiale în meningioame.[17,18,19] Cea mai frecvent întâlnită este pierderea unui întreg cromozom 22, ceea ce implică absența unei informații genetice uriașe. În mod curent lipsa ADN-ului de pe cromozomul 22 s-a demonstrat în 40% din meningioamele supuse testelor genetice. Mulți cercetători speculează faptul că în

toate meningioamele există pierderi de gene din cromozomul 22, dar unele sunt prea mici pentru a putea fi evidenţiate prin cariotipul tradiţional (de exemplu mutaţiile punctiforme). Seizinger[20] şi Rouleau[21] au demonstrat pierderea alelelor cromozomului 22 şi la pacienţi cu BANF, pentru care această lipsă este un marker genetic stabil. Se ştie că meningioamele se asociază sporadic cu BANF. Nu există o corelaţie între mărimea pierderilor de ADN de pe cromozomul 22 şi subtipul histologic al meningioamelor sau evoluţia clinică a pacienţilor. S-a mai evidenţiat şi pentru alte tumori cum ar fi retinoblastomul sau osteosarcomul asocierea cu pierderi de ADN de pe cromozomi specifici. Existenţa oncogenelor recesive capabile să inducă fenotipul neoplastic a fost postulat de mai multă vreme ca o explicaţie a dezvoltării tumorale când se produce pierderea unei părţi de cromozom.[22] Când sunt prezente două copii ale fiecărui cromozom, existenţa alelei dominante, normale, previne exprimarea oncogenei recesive. Dacă pierderea cromozomială priveşte alela dominantă, oncogena recesivă induce transformarea celulară. O altă alternativă, oferită de Rouleau,[21] este că pe cromozomi se găsesc gene tumor-supresoare a căror pierdere poate genera tumora. Este posibil ca porţiunea pierdută din cromozomul 22 să conţină o asemenea genă supresoare. Existenţa genelor supresoare sau a oncogenelor recesive explică unele caracteristici ale dezvoltării meningioamelor.

Noile descoperiri în biologia moleculară au deschis o cale nouă pentru investigaţiile viitoare şi pentru terapia genetică. Probabil va fi posibilă izolarea cu mare precizie a porţiunii de ADN alterat în meningioame. Această strategie poate permite identificarea şi clonarea unei singure gene responsabile de producerea meningioamelor. Gena poate fi folosită ca marker pentru meningioame sau pentru screening. Probabil se poate ajunge chiar la folosirea vectorilor retrovirali pentru a insera în celulele tumorale o genă normală supresoare a meningiomului care ar readuce celulele la fenotipul normal, non-tumoral.

BIBLIOGRAFIE

1 Al-Mefty O - *Meningiomas.* Raven Press, New York, 1991; 1-3, 27-34, 37-56, 75-137, 145-195

2 Yamashima T, Kida S, Yamamoto S - *Ultrastructural comparison of arachnoid villi and meningiomas in man.* Mod Pathol, 1988; 25:224-234

3 Yamashima T, Sakuda K, Tohma Y et al - *Prostaglandin D synthase in human arahnoid, arahnoid villi and meningiomas.* Prostaglandins, 1996; 51:287-288

4 Yamashima T, Tohma Y, Yamashita J - *Expression of cell ahesion molecule E-cadherin in human arachnoid villi.* J Neurosurg, 1992; 77:749-756

5 Yamashima T, Kida S, Kubota T et al - *The origin of psammoma bodies in the human arachnoid villi.* Acta Neuropathol 1986; 71:19-25

6 Yamashima T - *Functional ultrastructure of cerebrospinal fluid drainage channels in human Arachnoid Villi.* Neurosurg, 1988; 22:633-641.

7 Meis JM, Ordonez NG, Bruner JM - *Meningiomas: an immunohistochemical study of 50 cases.* Arch Pathol Lab Med, 1986; 110:934-937

8 Perentes E, Rubinstein LJ - *Recent applications of immunoperoxidase histochemistry in human neuro-oncology.* An Update Arch Pathol Lab Med, 1987; 111:796-812

9 Thomas P, Battifora H - *Keratins versus epithelial membrane antigen in tumor diagnosis. An immunohistochemical comparison of five monoclonal antibodies.* Hum Pathol, 1987; 18:128-134

10 Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL et al - *A novel moesin-,ezrin-, radixin-like gene is a candulate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor.* Cell, 1993; 72:791-800

11 Yamashima T - *On arachnoid villi and meningiomas: functional implication of ultrastructure, cell adhesion mechanisms and extracellular matrix composition.* Pathol Oncol Res, 1996; 2:144-150

12 Olsson JE, Link H, Nosslin B - *Metabolis studies on 1125 I] beta-trace protein within the nervous system,* J Neurochem 1973; 21:1153-1159

13 Schachenmayer W, Friede RL - *The origin of subdural neomembranes. Fine structure of the dura arachnoid interface in man.* Am J Pathol, 1978; 92:53-68

14 Keen WW - *Three successful cases of cerebral surgery; including: 1/ the removal of a large intracranial fibroma; 2/ excection of the damaged brain tissue and 3/ exsection of the cerebral centre for the left hand; with remarks on the general tehnique of such operations.* Amer J Med Sci, 1988; 96:329-357

15 Cushing H, Eisenhardt L - *Meningiomas: their classification, regional behaviour, life history and surgical end results.* Charles C Thomas eds, Springfield, Illinois, 1938

16 Annegers JF, Laws ER Jr - *Head trauma and subsequent brain tumors.* Neurosurgery, 1979; 4:203-206

17 Casalone R, Gronata P, Simi E et al - *Recessive cancer genes in meningiomas? An analysis of 31 cases.* Cancer Genet Cytogenet, 1987; 27:145-159

18 Katsuyama J, Papenhausen PR - *Chromosome abnormalities in meningiomas.* Cancer Genet Cytogenet, 1986; 22:63-68

19 Zang KD - *Cytological and cytogenetical studies in human meningioma.* Cancer Genet Cytogenet, 1982; 6:249-274

20 Seizinger BR - *Molecular genetic approach to human meningioma: loss of genes on chromosome 22.* Proc Natl Acad Sci USA, 1982; 84:5419-5423

21 Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL et al - *Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DN marker on chromosome 22* Nature, 1987; 329:246-248

22 Knudson AG Jr - *Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes.* Cancer Res, 1985; 56:1437-1443

Chirurgia metastazelor pulmonare

Alexandru Boţianu[1], Petre Boţianu[1], Anca Sin[2], Alexandrina Ioniţă[3], Ion Pribac[4]
Gabriela Jimboreanu[4], Kész Mártha[3], Valentin Căreianu[5], Teofil Muntean[1]

Autorii abordează un subiect controversat al chirurgiei pulmonare actuale, existând şcoli de chirurgie care contraindică intervenţia chirurgicală pentru metastaze pulmonare, după cum altele au o atitudine intervenţionistă excesivă. După un scurt istoric, sunt prezentate, sub forma unei sinteze, principalele elemente de patogenie, diagnostic şi se încearcă o ierarhizare a criteriilor de selectare a pacienţilor pentru operaţie şi a factorilor care influenţează supravieţuirea, ultimele două fiind subiecte deschise în literatură. Atitudinea modernă, atât în Occident, cât şi a Şcolii Române de Chirurgie Toracică, este de a nu abandona bolnavul canceros, chiar dacă este inoperabil cu intenţie de radicalitate. Sunt prezentate succint 9 cazuri la care s-a intervenit chirurgical pentru metastaze pulmonare: în mod deliberat la 5 cazuri, iar la 4 cazuri diagnosticul de metastază pulmonară a fost o surpriză anatomopatologică. Această proporţie de 1:1 între metastazele cunoscute preoperator şi metastazele surpriză anatomopatologică este identică cu datele din literatură. Mortalitatea postoperatorie a fost 0, iar 3 dintre cazuri au avut o supravieţuire neaşteptat de mare.

Cuvinte cheie: metastaze pulmonare, tratament chirurgical

The authors present a controversial problem of the modern thoraco-pulmonary surgery; there are Schools of Thoracic Surgery that avoid any surgical treatment for pulmonary metastases and there are schools with an excessive interventionist attitude. After a short history, the authors present, as a synthesis, the main elements of pathogeny, diagnosis, and try to estimate the criteria for selecting the patients for operation and the prognostic indicators; the last two problems are still controversed in literature. The modern attitude of the Western Schools of Thoracic Surgery as well as of the Romanian School of Thoracic Surgery is not to abandon the patients with a malignant disease even if a radical operation is not possible. The authors present 9 cases with secondary lung tumors who were submitted to surgical treatment. In 5 cases the diagnosis was known before the operation and in 4 cases the diagnosis was a pathological finding. This proportion of about 1:1 between the preoperatively known metastases and the pathological surprises, is similar with other statistics of modern literature. The mortality was 0 and 3 of the 9 cases had an unexpected survival.

Key words: pulmonary metastases, surgical treatment

Pacienţii cu tumori maligne cunoscute dezvoltă frecvent metastaze în alte organe. Aceste metastaze indică adesea o incontrolabilitate a tumorii şi vestesc o progresie rapidă a bolii. Spre deosebire de acestea, metastazele pulmonare izolate nu reprezintă acest aspect de diseminare sistemică incurabilă a tumorii primare. Pacienţii cu metastaze localizate doar la nivelul plămânilor par a avea o biologie specifică ce răspunde mai bine la tratament în comparaţie cu pacienţii cu metastaze multiple în alte organe.

Pacienţii cu metastaze pulmonare izolate nu trebuie consideraţi ca fiind netratabili, deoarece mulţi bolnavi la care se practică rezecţia completă a tuturor metastazelor au supravieţuiri mai lungi decât cei cu leziuni nerezecabile. Supravieţuirea pe termen lung-peste 5 ani- poate fi aşteptată la circa o treime din bolnavii cu metastaze pulmonare rezecabile.

ISTORIC

Primele rezecţii ale unor metastaze pulmonare au fost efectuate de către Weinlechner (1882, 1892) şi Krönlein (1884) în timpul unor rezecţii de tumori primitive de perete toracic. Primele rezecţii de metastaze pulmonare ca operaţii separate aparţin lui Divis (1927) şi Török (1930). Una din primele supravieţuiri pe termen lung după o metastazectomie pulmonară a fost prezentată de

[1] Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş
[2] Disciplina de Anatomie Patologică,Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş
[3] Clinica ATI II, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureş
[4] Clinica de Pneumoftiziologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş
[5] Clinica de Radiologie, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureş
Primit la redacţie: 27.11.1998
Adresa pentru corespondenţă: Alexandru Boţianu, Clinica Chirurgie II, UMF Târgu-Mureş, str. Gh Marinescu nr.38

către Barney și Churchill (1939) după rezecția unei metastaze pulmonare la un bolnav cu hipernefrom, la care se obținuse și controlul local al tumorii primare. Bolnavul a supraviețuit 23 de ani după rezecția metastazei pulmonare și a murit datorită unor cauze fără legătură cu boala primară. Alexander și Haight (1947) au revăzut prima serie mai mare de pacienți - 25 cu rezecții ale unor metastaze de carcinoame și sarcoame. În ultimii 20 de ani s-au efectuat multiple rezecții de metastaze pulmonare, solitare sau multiple, provenind de la variate tipuri de tumori primare, cu supraviețuire pe termen lung mergând până la 40%.

Ulterior s-a acceptat ideea intervenției chirurgicale la cazurile la care tumora primară este controlată un interval suficient de lung până la apariția metastazei pulmonare, iar aceasta să fie limitată la un singur plămân. După 1960, unii dintre chirurgii care au început să abordeze de principiu metastazele pulmonare unice sau multiple, dar grupate, au fost Martini, Morton și Nhomford.

Studiile efectuate cu ocazia unor autopsii au arătat că aproximativ o treime dintre bolnavii canceroși mor datorită metastazelor pulmonare. O proporție mică din acești bolnavi mor cu metastaze izolate la nivelul plămânilor. Sarcoamele osteogenice și cele de țesuturi moi metastazează frecvent doar în plămâni. Dacă se pretează, acești bolnavi beneficiază de rezecția chirurgicală a tuturor leziunilor cunoscute. Pacienții cu alte neoplasme de organe solide cum ar fi cei cu melanom, cancer de sân sau de colon, prezintă mai rar metastaze pulmonare izolate. Dacă la acești bolnavi apar metastaze pulmonare izolate, ei ar putea reprezenta o grupă cu o biologie favorabilă și cu un răspuns mai bun la tratament. În absența metastazelor extratoracice, pacienții cu metastaze pulmonare izolate rezecabile trebuie să fie supuși rezecției pentru tratament și chiar vindecare.

PATOGENIE

Frecvența metastazelor pulmonare rămâne ridicată, oscilând în jurul valorii de 30% din totalul bolnavilor cu tumori maligne, în ciuda progreselor realizate în tratamentul acestora și mai ales a asocierii radio-chimioterapiei la actul chirurgical de rezecție a tumorii. Diseminarea, localizarea și creșterea metastazelor sunt determinate de biologia specifică a tumorii și rezistența gazdei. Frecvența crescută a localizării pulmonare a metastazelor se explică prin faptul că aproximativ 80% din metastaze se fac pe cale hematogenă, iar restul de 20% pe cale limfatică; la acestea se adaugă o proporție mică de cazuri la care metastazarea se face prin invazie directă, pe cale aerogenă. O parte din metastazele tumorale pot folosi calea hematogenă prin marele canal toracic care se varsă în trunchiul venos brahiocefalic stâng la nivelul unghiului lui Pirogoff și prin canalele toracice accesorii drepte care se varsă în trunchiul venos brahiocefalic drept și apoi ajung în "filtrul" pulmonar. Grupuri de celule tumorale sau celule singulare pot fi filtrate de plămâni sau pot adera preferențial de endoteliul capilar. Celulele tumorale se pot deplasa și pe cale limfatică și pot ocupa o poziție discretă sau pot invada difuz întregul plămân, așa cum se observă în limfangita carcinomatoasă.

Invazia directă în alte țesuturi poate apărea pe măsură ce metastaza crește. Diseminarea aerogenă a tumorii pe calea bronhiilor este dificil de demonstrat și, în funcție de aspectul histopatologic, este adesea imposibil de diferențiat de carcinomul bronșic primar cu localizare multiplă.

SIMPTOMATOLOGIE

Simptomatologia acestor metastaze pulmonare este frustă, fiind prezentă numai la 5% din bolnavi și constă în: tuse, hemoptizii, durere toracică, jenă respiratorie, oboseală. Bronhoscopia, citologia, biopsia bronșică și bronhoaspiratul sunt negative.

EXAMINĂRI PARACLINICE

Radiografiile toracice de control arată de obicei modificări ale parenchimului pulmonar compatibile cu existența metastazelor. Acestea se pot prezenta sub forma unor noduli solitari sau multipli, sub forma unor opacități circumscrise, difuze, miliare sau masive. Efectuarea de rutină a unor radiografii toracice periodice constituie un mijloc eficace pentru depistarea metastazelor pulmonare.

Tomografia computerizată este o metodă mai sensibilă decât radiografia standard pentru evidențierea metastazelor pulmonare, ea depistând noduli cu un diametru de peste 3 mm în 80% din cazuri spre deosebire de metodele radiologice convenționale (doar în 50% din cazuri). La pacienții cu metastaze vizibile pe radiografia standard, examinarea CT este justificată deoarece poate identifica și alte leziuni mai mici și oferă informații anatomice consistente pentru o eventuală rezecție a acestora.

Tomografia pulmonară liniară totală (TPLT) a fost folosită mult în trecut, înaintea apariției CT. Dinkel[1] a arătat că TPLT are o acuratețe de 97% în diagnosticul metastazelor pulmonare, dar nu este la fel de sensibilă ca și CT cu rezoluție înaltă. Blickman[2] și colaboratorii au comparat CT și TPLT pe o serie de 28 de pacienți și nu au găsit nici o diferență în ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea celor două metode; ei au tras concluzia că efectuarea CT, care este mai scumpă, nu este justificată. Un studiu prospectiv efectuat de către Pass[3] a arătat că CT este net superioară

TPLT. Ea a detectat metastaze mai multe-56 prin CT versus 7 prin TPLT și mai mici-7,6mm diametru mediu prin CT versus 13,2 mm diametru mediu prin TPLT.

Rezonanța magnetică nucleară este la fel de sensibilă ca și CT, dar aduce puține informații în plus față de aceasta.

Bolile granulomatoase benigne pot imita aspectul unor metastaze; oricum, la bolnavii cu un cancer în antecedente, nodulii din parenchimul pulmonar sunt cel mai probabil metastaze. Carcinoamele pulmonare primare în stadiul I sau II pot fi imposibil de diferențiat de o metastază solitară, mai ales dacă este vorba de carcinoame cu celule scuamoase sau adenocarcinoame. În aceste cazuri, lobectomia este operația de elecție la bolnavii ce suportă intervenția chirurgicală. Disecția limfonodulilor mediastinali completează stadializarea. Biopsia cu ac fin și excizia "în ic" pot fi utile pentru diagnosticul și stadializarea modificărilor pulmonare, îndeosebi la bolnavii cu risc operator crescut. La bolnavii cu limfangită carcinomatoasă biopsia poate fi necesară pentru a diferenția neoplasmul de o afecțiune supurativă.

DIAGNOSTICUL

Nu pune probleme la bolnavii care au diagnosticat un cancer extrapulmonar și la care examenul radiologic descoperă una sau mai multe formațiuni tumorale, situație în care acestea sunt metastaze în cele mai multe cazuri.

La bolnavii la care nu este diagnosticat un cancer extratoracic și la care se depistează radiologic o formațiune rotundă, există 3 variante de diagnostic:

1. un nou cancer bronhopulmonar;
2. o metastază pulmonară de la un cancer extrapulmonar necunoscut;
3. o tumoră benignă.

TRATAMENT

Cea mai mare parte a bolnavilor cu metastaze pulmonare prezintă localizări multiple sau metastaze nerezecabile. La aceștia, tratamentul este paliativ, pentru ameliorarea simptomelor. Radioterapia sau chimioterapia sunt frecvent utilizate deoarece rezecția are o valoare limitată. La bolnavii cu control al tumorii primare și metastaze limitate la plămâni, tratamentul chirurgical poate fi folosit pentru a rezeca toate metastazele pulmonare vizualizabile sau palpabile.

CHIMIOTERAPIA

Valoarea chimioterapiei în tratamentul metastazelor pulmonare ce se dezvoltă după tratamentul tumorii primare este controversată. Incidența metastazelor pulmonare la bolnavii cu sarcoame osteogenice tratați prin rezecție și chimioterapie scade dramatic față de cei la care se face doar tratament chirurgical, după cum au arătat Skinner[4], Goorin[5,6], Pastorino[7], Yamaguchi[8]. În plus, Bacci[9] a observat că la pacienții la care se face și chimioterapie, metastazele pot fi rezecate într-o proporție mai mare-51% față de 29%, comparativ cu cei ce nu sunt supuși la chimioterapie. Bacci,[10] precum și alți autori, nu au observat nici un beneficiu.

Într-un studiu pe 279 de pacienți cu sarcom osteogenic în stadiul II, Glasser[11] și asociații săi au arătat că răspunsul histologic la chimioterapie, exprimat prin procentul de necroze celulare, este singurul factor predictiv independent pentru supraviețuiri îndelungate.

Kim și Louie[12] au administrat bolnavilor cu carcinom renal cu metastaze interleukină înainte de rezecția chirurgicală a tumorii restante. 9 din 11 bolnavi erau în viață și nu prezentau semne de boală la controalele efectuate în medie după 21 de luni. Lanza[13,14] și colegii săi au examinat răspunsul metastazelor provenite de la sarcoame de țesuturi moi tratate prin chimioterapie înainte de intervenția chirurgicală. Supraviețuirea nu a putut fi prevăzută doar pe baza răspunsului la chimioterapie.

RADIOTERAPIA

Radioterapia nu se folosește de obicei în tratamentul metastazelor pulmonare, ea fiind rezervată cazurilor avansate, ca tratament paliativ. Iradierea pulmonară a fost efectuată cu scop profilactic la pacienți cu sarcom osteogenic. Rata de recurență a metastazelor pulmonare este similară cu cea a bolnavilor care au primit doar chimioterapie.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Abordarea chirurgicală de principiu a metastazelor pulmonare este o atitudine terapeutică înscrisă în principiul neabandonării bolnavului canceros inoperabil cu intenție de radicalitate. Și astăzi, unele centre chirurgicale consideră prezența metastazelor ca o contraindicație chirurgicală, ceea ce este incorect etic și oncologic.

La bolnavii selectați, cu metastaze pulmonare rezecabile și fără metastaze extratoracice, rezecția completă este asociată cu o îmbunătățire a supraviețuirii pe termen lung, indiferent de tipul tumorii. Motivele pentru care există această asociere între tratamentul chirurgical și creșterea supraviețuirii pe termen lung nu sunt cunoscute în totalitate; oricum, răspunsul la orice tratament depinde de biologia tumorii și de interacțiunile ei cu pacientul.

Indicația operatorie ține cont în primul rând de criteriile obișnuite: funcțional, lezional, biologic, tehnico-anestezic, la care se adaugă:

Selectarea pacienților. O serie de autori, printre care trebuie amintiți Takita[15], Morrow[16], Mountain[17], McCormack[18,19], au încercat să

stabilească exact criteriile de selectare a pacienților care beneficiază de pe urma extirpării chirurgicale a metastazelor pulmonare. Mulți pacienți cu metastaze pulmonare nu vor beneficia de pe urma rezecției datorită unei tumori cu o biologie agresivă, cum ar fi cazurile cu diseminare extinsă, cele cu interval liber de boală scurt sau cele cu o creștere rapidă a metastazelor. Caracteristicile biologice ale tumorilor diferă în funcție de aspectul histopatologic. Principalele criterii pentru rezecția metastazelor pulmonare sunt:

1. *noduli pulmonari ce pot fi considerați ca fiind metastaze pulmonare;*

2. *posibilitatea de control a tumorii primare;*

3. *timpul liber între rezecția tumorii primare și apariția metastazelor pulmonare.* Dacă intervalul liber depășește 2 ani, supraviețuirea peste 5 ani depășește 34% după rezecția unor metastaze pulmonare solitare.

4. *toți nodulii potențial rezecabili prin intervenții planificate;*

5. *numărul metastazelor.* Pe o statistică de 585 de bolnavi operați la New York Memorial Hospital, au supraviețuit la 5 ani 15% dintre bolnavii operați cu metastaze pulmonare multiple și 25% dintre cei cu metastaze unice. Acest fapt justifică abordul chirurgical al metastazelor multiple, cu excepția celor după sarcomul Ewing sau după melanom malign;

6. *unilateralitatea sau bilateralitatea metastazelor.* S-a constatat statistic că supraviețuirea după metastazele bilaterale operate este comparabilă cu cele multiple unilaterale. Un aspect particular care merită să fie subliniat este recomandarea preferențială a abordului bilateral simultan cu rezultate mai bune decât în cel succesiv, deoarece diferența de timp dintre cele două toracotomii scade supraviețuirea. În acest interval de timp metastazele de partea neoperată continuă să se dezvolte. Este atitudinea actuală a Școlii românești de chirurgie toracică.

7. *timpul de dublare al tumorii;*

8. *tipul histologic al tumorii primare;*

9. *rezervă pulmonară funcțională postoperatorie anticipată adecvată;*

10. *absența metastazelor extratoracice.*

Cale de abord	Avantaje	Dezavantaje
Sternotomia mediană	-permite explorarea toracică bilaterală printr-o singură incizie; -disconfort mai mic pentru pacient;	-rezecția leziunilor situate posterior și medial (în apropiere de hil) poate fi dificilă; -dificultate de expunere a lobului inferior stâng mai ales la bolnavii obezi, cu insuficiență cardiacă congestivă sau cu emfizem pulmonar;
Toracotomia postero-laterală	-cale de abord "standard"; -expunerea excelentă a unui hemitorace;	-disconfort post-operator pentru pacient; -poate fi explorat doar un hemitorace; -o a doua incizie controlaterală este necesară pentru metastaze bilaterale;
Chirurgia toracică video-asistată	-morbiditate și disconfort minim; -expunere excelentă a metastazelor de la nivelul pleurei viscerale; -permite, în unele cazuri, stabilirea inoperabilității fără a mai efectua o toracotomie;	-nu poate evalua toate metastazele din parenchimul pulmonar, accesul fiind limitat la cele situate în apropiere de pleura viscerală; -necesită instruire specială; -operația este mai lungă în timp; -costuri mai ridicate.

PRINCIPII DE TEHNICĂ CHIRURGICALĂ ÎN TRATAMENTUL METASTAZELOR PULMONARE

Calea de abord. Studiile statistice au arătat că incizia aleasă nu influențează supraviețuirea cu condiția ca toate metastazele să fie rezecate. Fiecare cale de abord are avantajele și dezavantajele sale iar alegerea trebuie să se facă în așa fel încât rezecția tuturor metastazelor să se poată face în condiții de siguranță.

Rezecția trebuie să fie limitată, preferându-se rezecțiile atipice în "pană" sau "wedge resection", în țesut sănătos cu margine de securitate de 1-2 cm. Lobectomia sau pneumonectomia este indicată numai în metastazele gigante centrale și la care probele funcționale respiratorii permit rezecția respectivă.

Rezecția ideală se face cu aparatul sovietic "UTL 70" sau cu sutură manuală cu fir neresorbabil. În ambele situații pleuralizarea este obligatorie.

Problema rezecțiilor iterative pentru metastaze recurente. Rezecțiile repetate pentru metastaze pulmonare recurente pot fi efectuate de obicei în condiții de siguranță, cu rezultate bune; și în acest caz, supraviețuirea la distanță este mai bună la cei cu metastaze rezecabile decât la cei cu metastaze nerezecabile. În literatură sunt citate cazuri de exereze repetate de până la 6 reintervenții (Prof. C. Coman[20]) pentru metastaze recidivante într-un interval de 18 ani la același bolnav. Pacienții la care apar noi metastaze trebuie evaluați după criteriile prezentate anterior.

Rezecțiile extinse. Pneumonectomiile sau alte rezecții extinse pentru metastaze pulmonare pot fi efectuate, atunci când situația locală o cere, în condiții de siguranță, pe pacienți selectați,

dintre care unii pot avea supravieţuiri neaşteptat de bune. Analiza unor serii mari de bolnavi a arătat că mai puţin de 3% dintre bolnavi necesită astfel de rezecţii extinse. La aceştia s-au efectuat pneumonectomii sau rezecţii asociate de perete toracic, diafragm, pericard, venă cavă superioară, cu o mortalitate postoperatorie de circa 5% şi o supravieţuire la 5 ani de 25%. Decesele postoperatorii au survenit mai frecvent la pacienţi cu multiple rezecţii atipice efectuate anterior.

Riscul operator şi anestezic trebuie să fie redus, fiind vorba de o chirurgie paliativă, care de obicei se face fără risc vital.

Până în 1986, cifra totală de bolnavi operaţi în mod deliberat pentru metastaze pulmonare a fost de peste 1500 de cazuri. Intervenţia chirurgicală mai este justificată şi pentru că, după o chimioterapie corectă, celulele tumorale supravieţuitoare sunt considerate rezistente, deci trebuie să fie extirpate. De asemenea, dacă din fericire tumora este benignă, se stopează aplicarea unei chimioterapii dăunătoare.

FACTORI PROGNOSTICI

Diferiţi factori prognostici au fost studiaţi retrospectiv pentru diferite tipuri de tumori cu scopul de a identifica şi selecta pacienţii care vor beneficia de urma metastazectomiei pulmonare. Aceşti "indicatori prognostici" sunt de fapt criterii clinice, biologice şi moleculare, care descriu interacţiunea biologică dintre metastază şi pacient.

Vârsta şi sexul nu influenţează de obicei supravieţuirea posttoracotomie şi, de fapt, nu ar trebui consideraţi ca factori prognostici.

Localizarea şi stadiul tumorii primare
Supravieţuirea postrezecţie nu este de obicei influenţată de localizarea anatomică specifică a tumorii primare. Supravieţuirea posttoracotomie a bolnavilor cu tumori primare în stadii mai avansate nu diferă de obicei de cea a pacienţilor cu tumori primare în stadii iniţiale. Totuşi, stadiul tumorii primare poate sugera agresivitatea biologică a tumorii. Lipsa invaziei ganglionare limfatice este un factor prognostic pozitiv la pacienţii cu cancer de sân. McCormack şi Attiyeh[18] au găsit o supravieţuire posttoracotomie mai bună la pacienţii cu carcinom colo-rectal stadiul Dukes A (supravieţuire la 5 ani de 37,5%), faţă de cei cu stadiul Dukes C (supravieţuire la 5 ani de 15%).

Tipul histologic al tumorii primare
Intervalul liber de boală se extinde de la momentul rezecţiei tumorii primare până în momentul în care sunt detectate metastazele pulmonare sau cele cu altă localizare. Un interval liber de boală scurt indică o tumoră agresivă cu un prognostic slab: metastazele sunt de obicei multiple şi cresc rapid. Un interval liber de boală lung indică o tumoră mai puţin agresivă, cu o supravieţuire postrezecţie mai bună. Un interval liber de boală de peste 12 luni se asociază de obicei cu supravieţuiri posttoracotomie bune la bolnavii cu cancer de sân. Observaţii similare au fost făcute pentru carcinomul colo-rectal, pentru sarcomul osteogenic, pentru sarcoamele de ţesuturi moi şi pentru cancerul renal.

Numărul de metastaze rezecate
Numărul de noduli detectaţi pe radiografiile efectuate preoperator corespunde de obicei cu numărul de metastaze; există însă cazuri în care nu toţi nodulii sunt maligni. De obicei, cu cât numărul de metastaze este mai mic, cu atât mai bună va fi supravieţuirea după rezecţie.

Unilateralitatea sau bilateralitatea metastazelor.
S-a constatat statistic că supravieţuirea după metastazele bilaterale operate este comparabilă cu cele multiple unilaterale. Un aspect particular care merită să fie subliniat este recomandarea preferenţială a abordului bilateral simultan cu rezultate mai bune decât în cel succesiv, deoarece diferenţa de timp dintre cele două toracotomii scade supravieţuirea (Coman).

Timpul de dublare a tumorii se bazează pe observaţiile originale ale lui Collins şi pe calculele lui Joseph. A fost analizat pentru mai multe tipuri de tumori. Timpul de dublare se calculează prin măsurarea aceleiaşi metastaze, prin aceeaşi metodă - de exemplu radiografie toracică, la un interval de timp de minimum 10-14 zile. Se alege nodulul cu creşterea cea mai rapidă. Timpul de dublare a tumorii poate fi calculat prin punctarea grafică a diametrelor tumorii pe hârtie semilogaritmică, dar această metodă poate da erori grafice. Pentru un calcul mai exact al acestui timp se poate folosi următoarea formulă matematică:

T2x=timpx0,231/ln(al doilea diametru/ primul diametru)

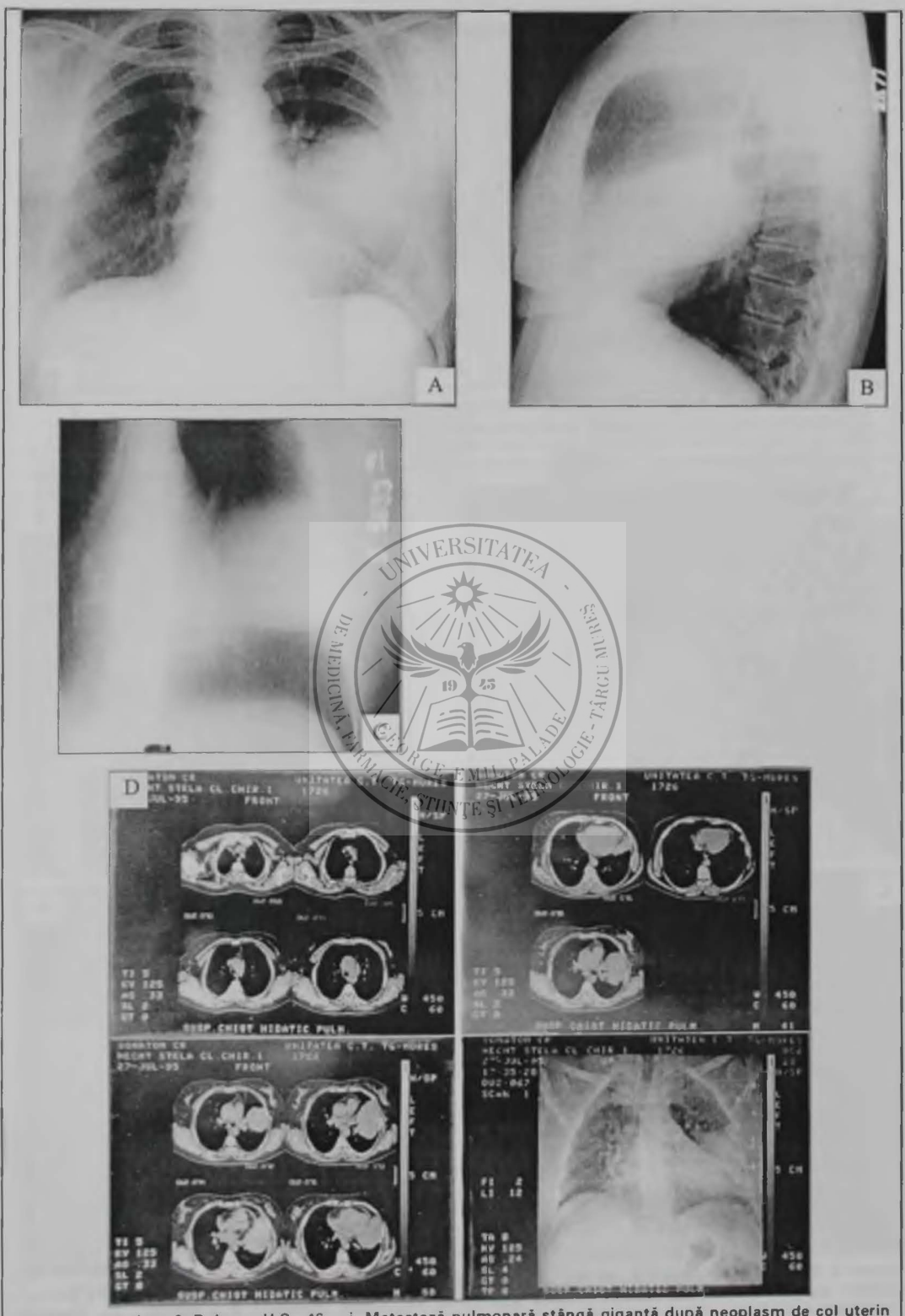
unde T2x=timpul de dublare al tumorii, timp=diferenţa de timp între cele două măsurători, iar ln=logaritm natural.

De exemplu, pentru un caz la care cele două radiografii toracice s-au efectuat la un interval de 22 de zile, în care tumora a crescut de la 1 la 1,5 cm, timpul de dublare a tumorii este egal cu:

22 zilex0,231/ln(1,5cm/1cm)=12,5 zile

Timpul de dublare a tumorii poate arăta indirect natura biologică a metastazei, influenţând astfel indirect supravieţuirea postrezecţie a pacientului. Trebuie ţinut cont de faptul că, în ciuda existenţei acestor formule matematice, în calcularea timpului de dublare pot apărea o serie de erori, datorită următoarelor cauze:

-nu toate metastazele cresc cu aceeaşi viteză. În general, metastazele provenite de la aceeaşi tumoră primară au rate de creştere similare. Diferenţele ce apar între diferiţi noduli tumorali



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
GEORGE EMIL PALADE
1925

Figura 1. Cazul nr. 6. Bolnava H.S., 46 ani. Metastază pulmonară stângă gigantă după neoplasm de col uterin operat în urmă cu 4 ani. A - radiografie toracică P.A. preoperator; **B** - radiografie toracică profil stâng preoperator; **C** - tomografie toracică standard preoperator; **D** - tomografie computerizată preoperator.

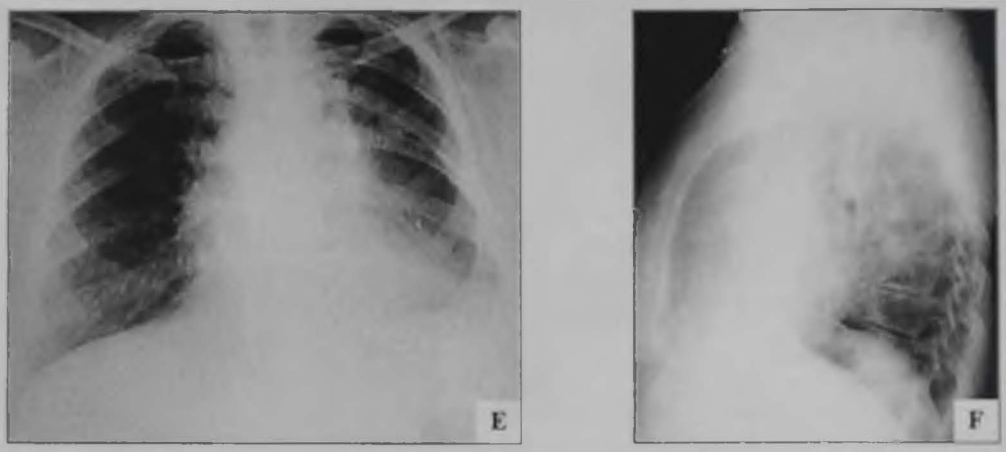
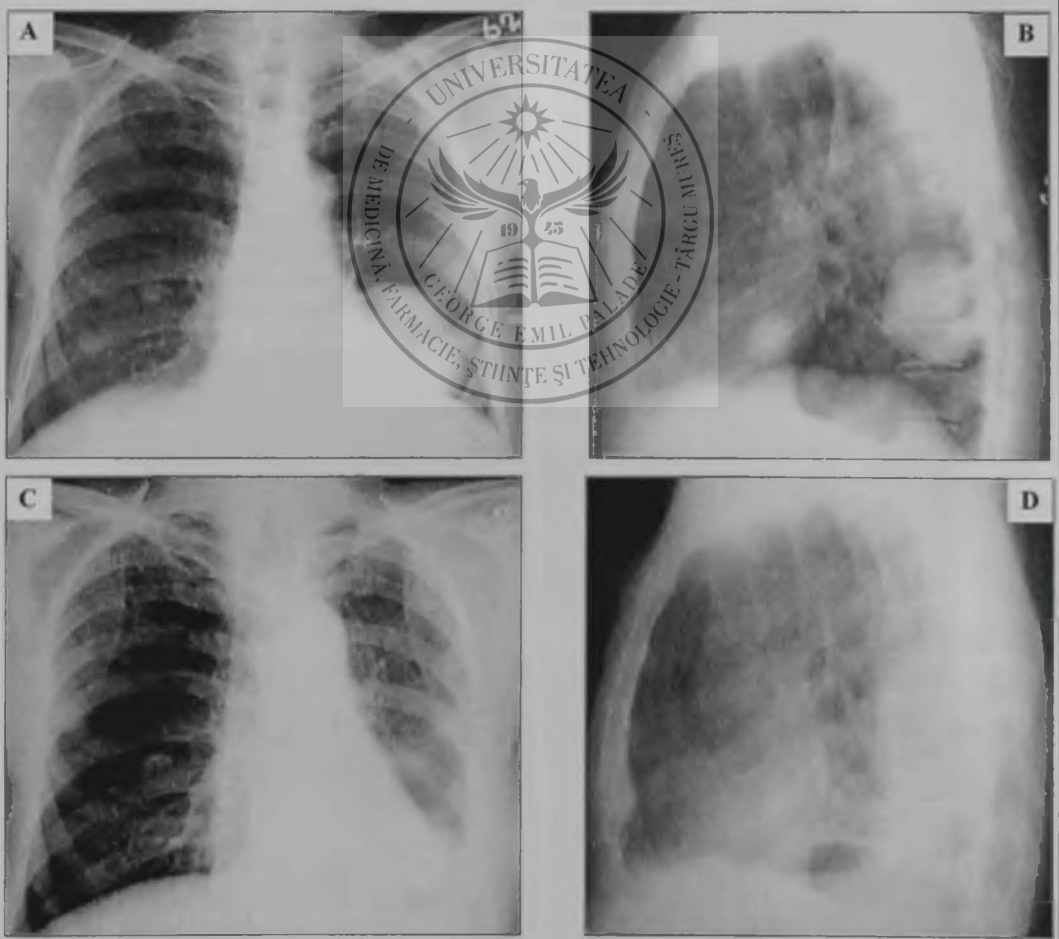
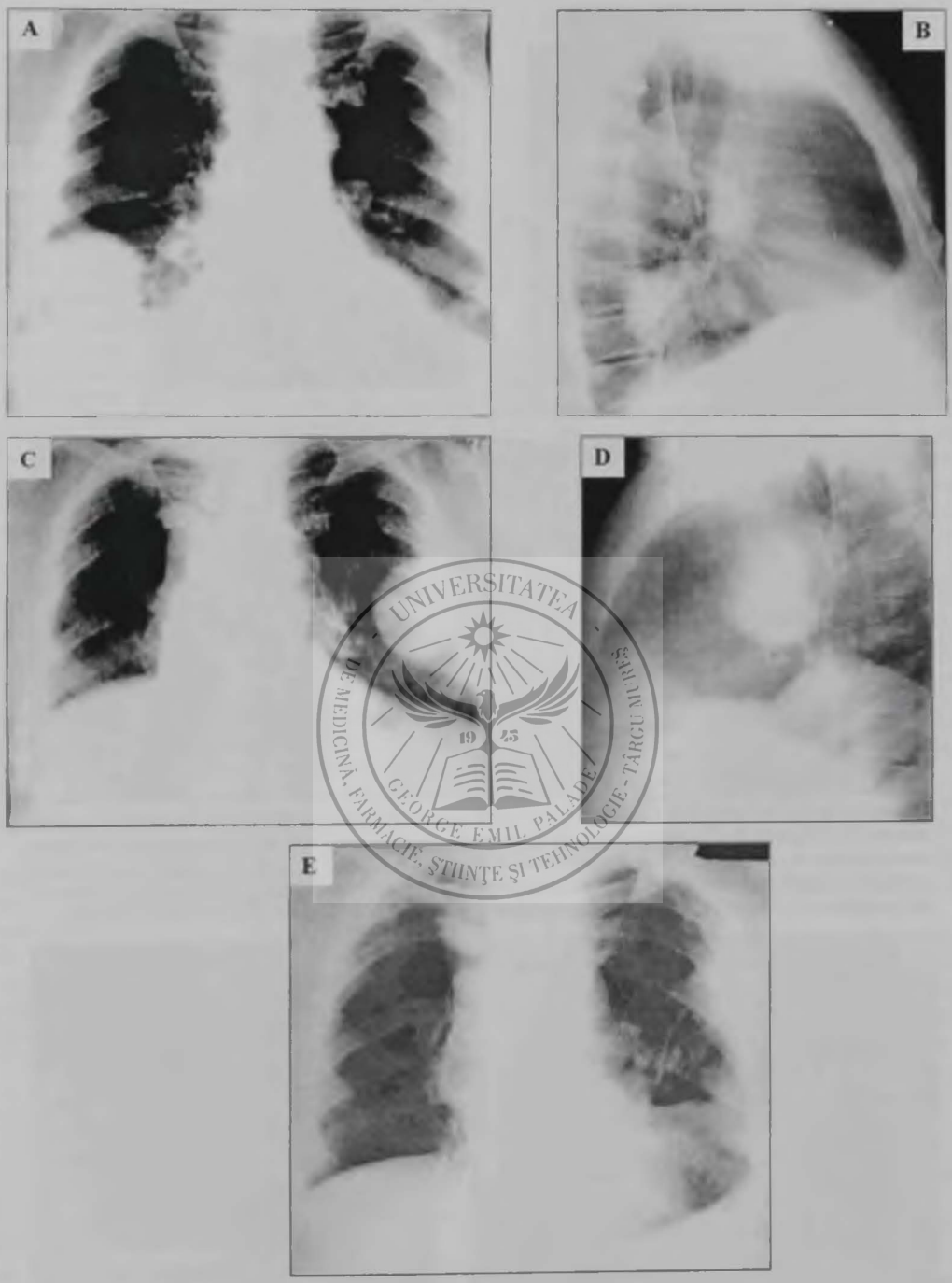


Fig. 2. ***Cazul nr. 6.*** **Bolnava H.S., 48 ani. E** - radiografie toracică P.A. la 2 ani postoperator; **F** - radiografie toracică profil stâng la 2 ani postoperator.



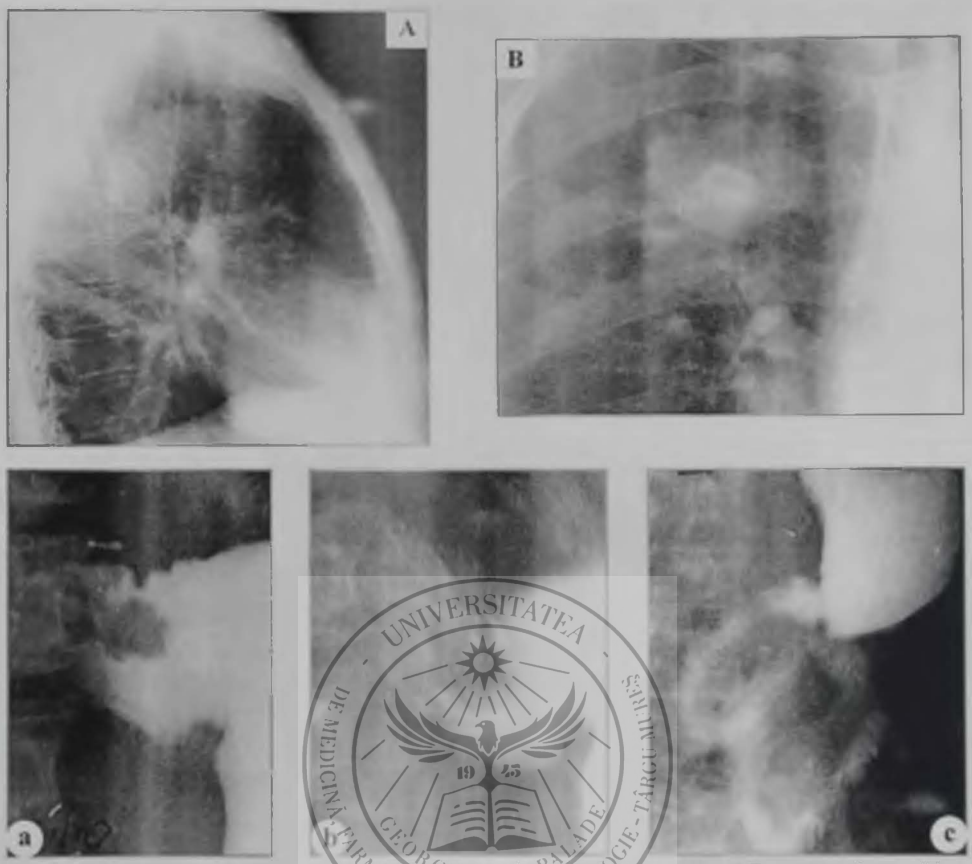
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

Figura 3. ***Cazul nr. 7.*** **Bolnavul K.S., 69 ani. 1) Metastază pulmonară a lingulei; 2) Metastază gigantă a lobului inferior stâng; 3) Tumoră retroperitoneală gigantă cu înglobarea rinichiului și a splinei; 4) Tumoră retroperitoneală în fosa iliacă stângă și micul bazin. A** - radiografie toracică P.A. preoperator; **B** - profil stâng preoperator; **C** - P.A. la 4 luni postoperator; **D** - profil stâng la 4 luni postoperator.



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

Figura 4. *Cazul nr. 8.* Bolnavul B.I., 64 ani. Tumoră pulmonară supurată a lobului inferior drept. **Radiografie toracică P.A. (A) și profil drept (B) la internare; radiografie toracică P.A. (C) și profil stâng (D) preoperator; E - radiografie toracică P.A.după rezecția metastazei.**



Bolnavul D.M., 55 ani: a şi b - pasaj baritat gastro-intestinal preoperator: *"Tranzit esofagian liber. Stomac în formă de cârlig, ortoton, cu cute, bulbi normale, secreţie crescută, în regiunea preantrală, spre marea curbură, se observă o imagine lacunară cu un diametru de cca 2,5 cm, cu contur boselat şi uşor neregulat (neoplasm ulcerovegetant ? polip gastric ?) Pilor, bulb duodenal, jejun incipient - indemne (se propune gastroscopie)"*. **c** - pasaj baritat gastro-intestinal postoperator, după rezecţie gastrică.

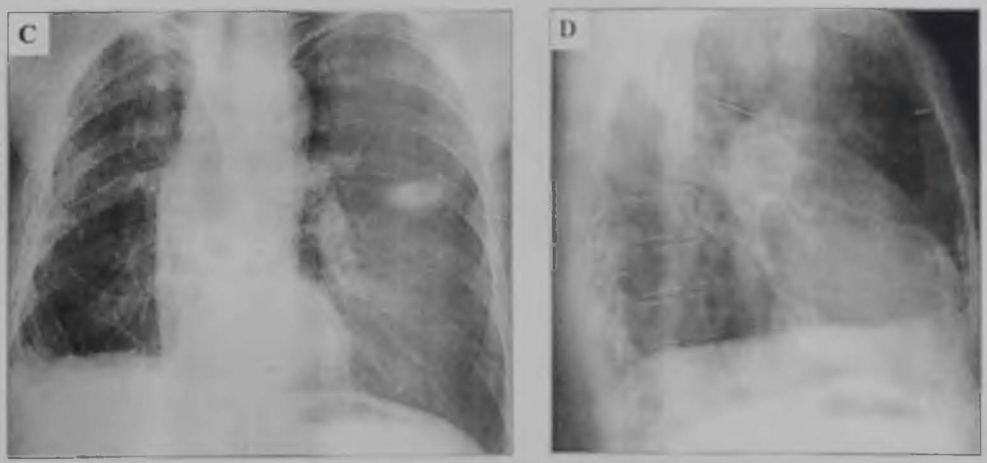


Fig. 5. ***Cazul nr. 1.*** **Bolnavul D.M., 55 ani. Metastaze pulmonare ale lobului superior drept de la un polip antral malignizat. A** - radiografie toracică profil drept preoperator; **B** - radiografie toracică P.A. ţintită preoperator; **a, b, c** - pasaj baritat gastro-intestinal; **C** - radiografie toracică P.A. la 1 an postoperator, după lobectomie superioară dreaptă urmată de rezecţie gastrică subtotală; D - radiografie toracică profil drept la 1 an postoperator.

arată heterogenitatea metastazelor; o altă explicație ar putea fi policlonalitatea celulară existentă;

-metastazele pulmonare cresc inițial exponențial, dar apoi rata de creștere poate să scadă pe măsura creșterii lor în dimensiuni;

-radiografia toracică arată o imagine bidimensională a unei structuri tridimensionale;

-rata de creștere se măsoară pe o perioadă de câteva săptămâni, ceea ce reprezintă doar o mică parte din viața metastazei.

Rezecabilitatea se asociază cu o supraviețuire posttoracotomie îmbunătățită față de pacienții cu metastaze nerezecabile. Dacă metastazele pulmonare nu pot fi rezecate complet, supraviețuirea este mai scurtă.

Metastazele endobronșice sau ganglionare Invazia ganglionilor limfatici mediastinali în caz de metastaze pulmonare este rară. Pacienții cu sarcoame de țesuturi moi cu metastaze endobronșice au o supraviețuire postrezecție scurtă-în medie sub 6 luni. Supraviețuirea este mult mai scurtă în cazul bolnavilor cu sarcoame de țesuturi moi și cu invazie de ganglioni mediastinali-în medie 5 luni, față de cei fără invazie ganglionară-în medie 31 de luni.

Analiza multivariată a factorilor prognostici permite o predicție mai exactă și o mai bună selectare a pacienților. S-au elaborat diferite scheme, prin diverse combinații ale factorilor prezentați mai sus. În general, un interval liber de boală de peste 12 luni, cu un timp de dublare a tumorii de peste 20 de zile și un număr de 4 sau mai puține metastaze reprezintă cei mai importanți factori ce se asociază cu un prognostic favorabil. Combinarea acestor trei factori pare a fi cea mai utilă.

În Clinica Chirurgicală II Târgu-Mureș au fost operați în perioada 15.03.1985 – 31.12. 1998 un număr de 9 bolnavi cu metastaze pulmonare de origine extrapulmonară.

1. D.M. – 55 ani, M, F.O. 206/1986

a) 3 metastaze pulmonare macronodulare ale segmentului dorsal superior (2) drept.

Operația: lobectomie superioară dreaptă (195/6.02.1986).

Rezultatul anatomopatologic: metastaze de la un adenocarcinom digestiv. S-a efectuat examen baritat al stomacului care evidențiază:

b) Un polip antral malignizat pentru care s-a practicat decolare colo-epiploică, rezecție gastrică subtotală cu anastomoză Péan-Billroth I (345/ 3.03.1986).

Bolnavul a urmat polichimioterapie și a supraviețuit 2 ani și 8 luni. În final a apărut o metastază voluminoasă pulmonară stângă, bolnavul refuzând a treia intervenție chirurgicală. Aceasta era fezabilă, cunoscându-se acum faptul că era o nouă metastază care se preta la enucleere.

2. B.M. – 49 ani, F, F.O. 527/1986

a) Schirus mamar drept.

Operație: mastectomie dreaptă cu evidare axilară și rezecția mușchiului mare pectoral (469/25.03.1986).

b) Postoperator se observă apariția unei pleurezii închistate postero-bazale stângi, pentru care se practică decorticare Frazer Gourd (535/3.04.1986). Subliniem infiltrația carcinomatoasă a pleurei îngroșate extirpate. Supraviețuire 1 an și 1 lună.

3. L.L. – 36 ani, F, F.O. 838/1992.

a) Dg: Sarcom al coapsei stângi. F.O. 2145/1989.

Operația: electrorezecție (1891/12.12.1989).

b) Metastază pulmonară lob inferior stâng cu fistulă arterio-bronșică cu hemoptizii repetate și inundație traheobronșică operatorie imediat după intubație.

Operația: Lobectomie inferioară dreaptă – procedeul clasic cu sutura mecanică separată UKL 70 a bronșiei pentru Fowler și a bronșiei piramidei bazale stângi (absența bronșiei lobare inferioare), ligatura etajată separată a arterei pentru Fowler și a arterei pentru piramida bazală (absența arterei lobare inferioare stângi) (679/19.05.1992). Se repetă chimioterapia care s-a efectuat și după prima operație. Bolnava a decedat în luna septembrie 1998. Supraviețuire 6 ani.

4. M.I. – 54 ani, M, F.O. 1734/1992

a) Metastaze pleurale bilaterale cu invazia vârfului pulmonar stâng, a vaselor subclaviculare stângi și pleurezie neoplazică.

Operația: Toracotomie bilaterală în aceeași ședință operatorie. Pleurectomie parietală dreaptă, pleurectomie parietală stângă, rezecția segmentului apico-dorsal superior stâng (1329, 1330/11.11.1992).

Preoperator s-a suspicionat un mezoteliom pleural bilateral, dar examenul anatomopatologic evidențiază metastaze bilaterale pleurale și pulmonare pornite de la un adenocarcinom papilar tiroidian nepalpabil, confirmat prin scintigrafie tiroidiană. Supraviețuire 3 luni, postoperator apar metastaze vertebrale precoce.

5. M.M. – 50 ani, F, F.O. 150/1991

a) Neoplasm mamar stâng.

Operația: Mastectomie cu evidare ganglionară axilară (123/25.01.1991)

b) Metastaze pleurale și pulmonare parietale drepte.

Operația: Extirparea unor metastaze multiple (428/30.03.1991). Preoperator, imaginea radiologică pledează pentru 1-2 metastaze pulmonare grupate. Intraoperator se constată diseminarea neoplazică. Se reia chimioterapia. Bolnava este în viață.

6. H.S. – 46 ani, F, F.O. 1422/1995

a) Metastază pulmonară gigantă, unică, supurată a lobului superior stâng după un neoplasm uterin operat în urmă cu 4 ani.

b) Operaţia: Lobectomie superioară stângă procedeul Prof. Dr. C. Coman. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest.

7. K.S. – 69 ani, M, F.O. 1517/1996

Dg. preoperator: Chist hidatic pulmonar? Tumoră pulmonară?

Dg. intraoperator:

1) Metastază pulmonară a lingulei;

2) Metastază gigantă a lobului inferior stâng;

3) Tumoră retroperitoneală gigantă cu înglobarea rinichiului şi a splinei;

4) Tumoră retroperitoneală în fosa iliacă stângă şi micul bazin.

Se practică:

1) Electrorezecţia metastazei lingulare, biopsie extemporanee: "se va aştepta rezultatul definitiv";

2) Lobectomie inferioară stângă, procedeul clasic. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest;

3) Splenectomie transfrenică intratoracică, nefrectomie stângă, suprarenalectomie stângă şi extirparea tumorii retroperitoneale prin toraco-frenolaparotomie;

4) Extirparea tumorii retroperitoneale din fosa iliacă stângă şi micul bazin pe cale abdominală. Drenaj al Douglas-ului şi drenaj al lojei renale.

8. B.I. – 64 ani, M, F.O. 884/1995, F.O. 811/1997

a) Tumoră pulmonară supurată lob inferior drept

Operaţia: Lobectomie inferioară dreaptă procedeul clasic. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest (544/16.05.1995).

b) Metastază gigantă a lobului superior stâng după lobectomie inferioară dreaptă pentru carcinom epidermoid.

Operaţia: Electrorezecţia totală a metastazei. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest (682/20.05.1997).

9. B.A. – 63 ani, M, F.O. 1684/1998

a) Metastaze pleuro-pulmonare multiple de (lob superior drept, lob mediu, triplă localizare diafragmatică, o localizare la piciorul venei pulmonare inferioare drepte, 7 localizări pleuro-parietale). Pleurezie paraneoplazică.

Operaţia: Rezecţie manuală atipică de lob superior drept, rezecţie manuală atipică de lob mediu, triplă electrorezecţie de diafragm, electrorezecţia tumorii de la piciorul venei pulmonare inferioare drepte, electrocauterizarea celor 7 tumori parietale. Pleurectomie parietală parţială. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest (1076/17.11.1998).

Examen anatomopatologic: metastaze de adenocarcinom digestiv.

b) Polip sigmoidian pediculat malignizat voluminos.

Operaţia: Rezecţia polipului. Drenaj al Douglas-ului (1209/21.12.1998).

Prezentăm pe larg cazul bolnavului K.S., 69 de ani, internat în Clinica Chirurgie II Târgu-Mureş între 05.08.1996-16.09.1996 (spitalizare 43 de zile, F.O. 1517/1996), prin transfer de la Clinica de Pneumoftiziologie cu diagnosticul de "Tumoră pulmonară stângă?Chist hidatic pulmonar stâng?". Anamneza este foarte săracă: bolnavul acuză dispnee şi tuse cu expectoraţie de aproximativ 3 săptămâni, pe lângă o stare generală relativ bună. Analizele curente în limite normale. Hemogramă: Leucocite 14.400/mm3, Hb. 14,2 g%, Hc. 45%, Glicemie 130 mg.%; ionogramă serică: Na=134 mEq/l, K=4,8 mEq/l, Ca=4,9 mEq/l; uree=34mg%, creatinina 1,2 mg%; proteine totale 5,96 g%, Timol=1,5 UML, GOT=12 U/l, GPT=6 U/l, amilazemie 391 U/l, Bi. totală 0,97 mg %, directă 0,23 mg %, VSH 19/46, repetat 58/97. Reacţia Casoni negativă.

Se efectuează bronhoscopie: "Nu sunt semne directe sau indirecte de proces proliferativ bronşic. La nivelul bronşiei segmentare 6 stângi, apare o bombare spre interior a mucoasei însă aceasta nu este infiltrată, dură sau rigidă. Dg.: Suspect chist hidatic bazal stâng" (dr. Pribac Ioan, Nr. 277/09.08.1996).

Ecografia abdominală efectuată cu intenţia de a găsi un eventual chist hidatic hepatic arată ficatul normal. Rinichiul drept normal. Rinichiul stâng, la polul inferior, pe valva posterioară se găseşte o formaţiune neomogenă, posibil parenchimatoasă, de 87/59 mm. Între splină şi rinichiul stâng se găseşte o altă formaţiune de 187 mm, neomogenă, ce nu pare să aparţină de rinichiul stâng. Prostată normală.

Se intervine chirurgical în ziua de 12.08.1996, găsindu-se:

1) Metastază pulmonară a lingulei;

2) Metastază gigantă a lobului inferior stâng;

3) Tumoră retroperitoneală gigantă cu înglobarea rinichiului şi a splinei;

4) Tumoră retroperitoneală în fosa iliacă stângă şi micul bazin.

Se practică:

1)Electrorezecţia metastazei lingulare, biopsie extemporanee: "se va aştepta rezultatul definitiv";

2)Lobectomie inferioară stângă, procedeul clasic. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest;

3)Splenectomie transfrenică intratoracică, nefrectomie stângă, suprarenalectomie stângă şi extirparea tumorii retroperitoneale prin toraco-frenolaparotomie;

4)Extirparea tumorii retroperitoneale din fosa iliacă stângă şi micul bazin pe cale abdominală. Drenaj al Douglas-ului şi drenaj al lojei renale.

Protocol operator nr. 963-967/12.08.1996: "Toracotomie postero-laterală stângă prin spațiul 7 intercostal. Se găsește o tumoră ovoidă de 4x3 cm situată în lingulă, care se extirpă cu electrocauterul și se trimite pentru examen histopatologic extemporaneu: "Se va aștepta rezultatul definitiv". În segmentul 6 Fowler se găsește o tumoră de 10 cm diametru care se puncționează și se infirmă suspiciunea de chist hidatic. Dat fiind volumul deosebit de mare al acestei tumori, care desființează practic lobul inferior, nepermițând executarea unei enucleeri sau rezecții atipice se execută o lobectomie inferioară stângă-procedeul clasic: se reface scizura mare, se descoperă artera piramidei bazale care se leagă cu 3 ligaturi în amonte și una în aval, între care se secționează. Artera pentru Fowler este mai mică și se leagă cu 3 ligaturi. Se secționează pe pensă și se leagă transfixiant ligamentul triunghiular. Se prepară vena pulmonară inferioară stângă, la care se pun 3 ligaturi pe trunchiul principal și alte 2 pe rădăcini, între care se secționează. Se prepară bronșia lobară inferioară și se suturează cu aparatul U. K. L. 70. Se asigură bontul bronșic cu 3 fire Bakulev, și apoi cu aceleași fire prin procedeul Nuboer, cu parenchimul lobului superior. Transdiafragmatic se palpează splina lângă cord, fiind împinsă de o tumoră gigantă, dură. Se execută o frenotomie radiară anterioară, prelungită apoi circumferențial Brock. Se transpune splina în torace și se execută splenectomie intratoracică. Se începe decolarea posterioară retroperitoneală, și anterioară față de colon și mezocolon și se constată necesitatea secționării rebordului costal și a transformării toracofrenotomiei în toracofrenolaparotomie pe linia mediană. Se decolează posterior formațiunea de pe peretele traco-lombar, iar anterior de pe colonul transvers și descendent. Se constată că formațiunea are un diametru de 25x10 cm și înglobează și rinichiul stâng cu suprarenala stângă, de care nu poate fi detașată. Se execută nefrectomie stângă împreună cu suprarenalectomie. Se constată prezența unei formațiuni polilobate de 20x15 cm, care ocupă fosa iliacă stângă și micul bazin, până la vasele iliace. Se extirpă formațiunea. Se drenează loja renală stângă la Béclère și se peritonizează posterior, reinserând colonul decolat anterior. Drenaj al Douglas-ului la Béclère. Se reface rebordul costal și diafragmul cu fire de perlon în "X". Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest. Lavajul cavității abdominale și pleurale stângi cu soluție de antibiotic. Se închide peretele în planuri anatomice. Se spală plaga cu antibiotic și xilină. Capitonaj. Ață la piele. Pansament."

Evoluție postoperatorie imediată favorabilă, cu toată amploarea intervenției. După 2 săptămâni, bolnavul face o bronhopneumonie severă bilaterală, care se vindecă după administrarea de Cefotaxim și Gentamicină, pe lângă vitaminoterapie, cardiotonice, sânge. Prezintă o supurație juxtaombilicală a plăgii care s-a vindecat după 3 săptămâni. Transferat la Clinica Oncologică.

Rezultatul examenului histopatologic nr. 33977-33989(Prof. Dr. G. Simu, Dr. Anca Sin): fibrosarcom mediu diferențiat.

Controlat la 4 luni de la operație, după un tratament oncologic, nu prezintă semne de recidivă tumorală.

Cele 9 cazuri pe care le-am prezentat reprezintă o cazuistică modestă ca număr, dar interesantă prin fiecare caz în parte. La 5 cazuri abordul metastazelor a fost deliberat (cazurile 2, 3, 5, 6 și 8); la 4 cazuri diagnosticul de metastază a fost o surpriză anatomopatologică, depistarea și abordul chirurgical al tumorii primare efectuându-se în timpul al doilea. Această proporție se regăsește și pe statistici mai mari, ale autorilor străini.

BIBLIOGRAFIE

1 Dinkel E - *Diagnostic imaging in metastatic lung disease*, Lung 1990; 168:1129

2 Blackman Jc - *Reconsideration of conventional tomography versus computerized tomography in the evaluation of lung metastases*, Eur J Radiol 6:259, 1986

3 Pass Hi - *Detection of pulmonary metastases in patients with osteogenic and soft-tissue sarcomas: The superiority of CT scans compared with conventional linear tomograms using dynamic analysis*, J Clin Oncol 1985; 3:1261

4 Skinner Ka - *Surgery treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma*, Arch Surg 1992; 127:1065

5 Goorin A M - *Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic sarcoma: Analysis of 32 patients*, J Clin Oncol 1984; 2:425

6 Goorin Am - *Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: Results from the multinstitutional osteosarcoma study*, J Clin Oncol 1991; 9:600

7 Pastorino U - *Lung resection for metastatic sarcomas: Total survival from primary treatment*, J Surg Oncol 1989; 40:275

8 Yamaguchi H - *The alteration in the pattern of pulmonary metastasis with adjuvant chemotherapy in osteosarcoma*, Int Orthop 1988; 12:305

9 Bacci G - *Metastatic patterns in osteosarcoma*. Tumori 74:421, 1988

10 Bacci G - *Osteosarcoma of the extremity metastatic at presentation: Results achieved in 26 patients treated with combined therapy (primary chemotherapy followed by simultaneous resection of the primary and metastatic lesions)*, Tumori 1988; 78:200

11 Glasser DB - *Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma, The Memorial Hospital experience*, Cancer, 1992; 69:698

12 Kim B, Louie AC - *Surgical resection following interleukin 2 therapy for metastatic renall cell carcinoma prolongs remission*, Arch Surg, 1992; 127:1343
13 Lanza La - *The role of resection in the treatment of pulmonary metastases from Ewing's sarcoma*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1987; 94:181
14 Lanza La - *Response to chemotherapy does not predict survival after resection of sarcomatous pulmonary metastases*, Ann Thorac Surgery, 1991; 51:219
15 Takita H - *The surgical management of multiple lung metastases*, Ann Thorac Surg, 1992; 24:359
16 Morrow Ce, Vassilopoulos Pp, Grage Tb - *Surgical resection for metastatic neoplasms of the lung: Experience at the University of Minnesota Hospitals*, Cancer, 1980; 45:2981
17 Mountain CF - *The Basis for Surgical Resection of Pulmonary Metastases*. În Pulmonary Metastases, Ed Hall C K, Boston, 1978:749
18 Mccormack Pm, Attiyeh Ff - *Resected pulmonary metastases from colo-rectal cancer*, Dis Colon Rectum, 1979; 22:553
19 Mccormack Pm, Martini M-*The changing role of surgery for pulmonary metastases*, Ann Thorac Surg, 1979; 28:139
20 Coman C, Coman BC - *Patologie chirurgicală toracică*, în Proca, E. (sub redacţia): Tratat de patologie chirurgicală, vol. V, partea a III-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1991

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Transplantul pulmonar

Alexandru Boțianu[1], Petre Boțianu[1], Anca Sin[2], Alexandrina Ioniță[3], Teofil Muntean[1]

Transplantul pulmonar este o problemă de actualitate, acesta fiind singura metodă terapeutică eficientă pentru o serie de boli pulmonare terminale ca bolile pulmonare obstructive, fibroza chistică, fibroza pulmonară, hipertensiunea pulmonară. Lucrarea prezintă principalele aspecte legate de indicații, selectare a receptorilor și donatorilor, tehnică chirurgicală, îngrijire și urmărire postoperatorie. Rezultatele la distanță sunt bune, ele îmbunătățindu-se permanent, principalul factor care limitează tehnica fiind rejetul cronic al grefei

Cuvinte cheie: transplant pulmonar

Lung transplantation is a modern problem, being the only solution for some of the end-stage lung diseases such as obstructive lung diseases, cystic fibrosis, restrictive lung diseses, pulmonary hypertension, etc. The paper presents the main aspects regarding the indications, selection of recipints and donors, surgical technique, postoperative management and surveillance. The long-term results are good and are continuing to improve, the main factor which limits the results being the chronic allograft rejection.

***Key-words:** lung transplantation*

Caracteristici generale ale bolilor pulmonare terminale

Există patru categorii de boli pulmonare care constituie la ora actuală indicațiile pentru majoritatea transplantelor pulmonare.

1. *Boli pulmonare obstructive.* Bolile pulmonare obstructive afectează circa 10 milioane de locuitori ai S.U.A., iar bronhopneumopatia obstructivă cronică este cea de-a cincea cauză de deces în această țară[1]. Cea mai importantă boală pulmonară obstructivă tratată prin transplant pulmonar este emfizemul pulmonar. O formă aparte de emfizem este cel legat de deficitul de alfa1-antitripsină, o boală congenitală în care există o lipsă de protecție împotriva neutrofil-elastazei la nivelul căilor aeriene distale. O serie de studii au arătat că cei mai importanți factori prognostici sunt vârsta și VEMS după administrarea de bronhodilatatoare.

2. *Fibroza chistică* este o boală cu transmitere genetică ce apare la circa 1 din 2000 de nașteri vii. Fibroza chistică este cea mai frecventă boală pulmonară terminală în primele trei decenii de viață. La nivelul plămânului, afectarea glandelor exocrine duce la o secreție vâscoasă abundentă, care împreună cu un clearance ciliar deficitar, duce la stagnarea de mucus și apariția de bronșiectazii cronice. Deși tratamentul acestei boli a progresat mult în ultimii ani, marea majoritate a acestor bolnavi mor prin insuficiență respiratorie în primii 30-40 de viață[2].

3. *Boli pulmonare restrictive.* Dintre acestea, fibroza pulmonară idiopatică este cea care necesită cel mai frecvent transplant pulmonar. Depozitarea excesivă de colagen la nivelul spațiului interstițial duce la o scădere a complianței pulmonare, ce se reflectă în scăderea progresivă a probelor funcționale pulmonare. Datele moderne arată că supraviețuirea medie este sub 5 ani din momentul diagnosticului[3].

4. *Hipertensiunea pulmonară.* Această grupă include atât hipertensiunea pulmonară primitivă cât și sindromul Eisenmenger; dintre acestea, hipertensiunea pulmonară primitivă este cea care se tratează cel mai frecvent prin transplant pulmonar. Această boală idiopatică duce la obliterarea lumenului ramurilor mici ale arterei pulmonare și la o creștere a rezistenței vasculare pulmonare. Supraviețuirea medie este de 2,8 ani din momentul diagnosticului.

5. *Alte indicații.* Printre alte boli care se tratează prin transplant pulmonar pot fi amintite sarcoidoza, limfangioleiomiomatoza, fibroza pulmonară dată de radio- sau chimioterapie, bronșiectaziile, echinococoza alveolară, unele tumori maligne bilaterale, etc. De asemenea, rejetul cronic al grefei constituie o indicație pentru retransplantare.

[1]Clinica Chirurgicală II, U.M.F. Târgu-Mureș
[2]Disciplina Morfopatologie, U.M.F. Târgu Mureș
[3]Clinica ATI II, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș
Primit la redacție:01.02 1999
Adresa pentru corespondență: Boțianu Alexandru, UMF Târgu-Mureș, str. Gh Marinescu nr.38

Selectarea receptorilor

Este o problemă crucială a transplantului pulmonar. Există două întrebări la care echipa de transplant trebuie să răspundă:

- Care dintre pacienții cu boli pulmonare terminale trebuie transplantați?
- Care este momentul ideal pentru efectuarea transplantului pulmonar?

Din păcate, nu întotdeauna se poate da un răspuns exact la aceste întrebări. În principiu, se aleg pacienții la care boala este suficient de înaintată pentru a necesita transplantul, dar care au o stare suficient de bună pentru a permite efectuarea acestuia cu o mortalitate și morbiditate acceptabilă[4]. Trebuie să se determine care este probabilitatea de supraviețuire, ținând cont de evoluția naturală a bolii și de prognosticul acesteia și să se compare cu probabilitatea de supraviețuire după transplant, pe baza datelor existente în registrele internaționale. Tabelele 1 și 2 prezintă criteriile generale pentru selectarea pacienților pentru transplant, respectiv principalele contraindicații.

Tabelul I. Criteriile generale pentru selectarea pacienților pentru transplant[4,5]

Boală pulmonară severă
Speranță de viață limitată (12-24 de luni)
Alte tratamente medicale sau chirurgicale lipsite de efect; prognostic slab în absența transplantului
Potențial de reabilitare postoperatorie
Status nutrițional satisfăcător
Status psiho-mental satisfăcător
-profil psiho-social satisfăcător și sistem de suport bun
-înțelege și acceptă procedura, rezultatele, complicațiile, implicațiile sale
-bine motivat și cooperant pentru tratament
Resurse financiare adecvate pentru tratamentul și urmărirea postoperatorie
Absența contraindicațiilor

Tabelul II. Contraindicații ale transplantului pulmonar

Absolute
-Boală cu evoluție acută, pacient instabil
-Boli ale altor sisteme de o gravitate semnificativă (îndeosebi cardiace, renale, hepatice, ale sistemului nervos central, etc.)
-Proces septic necontrolat, pulmonar sau extrapulmonar
-Neoplasm necontrolat
-Pacient care continuă să fumeze
-Probleme psihice sau sociale, incluzând abuzul de droguri sau de alcool
-Necooperant la tratament
-Resurse inadecvate
Relative
-Boală sistemică cu afectare posibilă a altor organe vitale
-Boală cardiacă (coronariană, disfuncție ventriculară)
-Tratament cronic cu doze mari de steroizi
-Vârsta peste 65 ani
-Status nutrițional nesatisfăcător (obezitate, cașexie)
-Osteoporoza
-Operație cardiacă sau pulmonară majoră în antecedente.

Înainte de a decide efectuarea transplantului, trebuie să ne asigurăm că nu există alte tratamente medicale sau chirurgicale care să întârzie sau chiar să facă transplantul nenecesar. Exemplul cel mai elocvent este dezvoltarea recentă a chirurgiei de reducție volemică pulmonară pentru emfizem, care a scos numeroși pacienți de pe listele de așteptare pentru transplant.

Evaluarea preoperatorie și managementul potențialilor receptori

Evaluarea preoperatorie în vederea transplantului pulmonar. Acceptarea sau respingerea unui bolnav din programul de transplant pulmonar se face în urma unei examinări complexe, efectuată de o echipă multidisciplinară. Principalele examinări sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3. Schema de evaluare a potențialilor receptori pentru transplant pulmonar

Anamneză și examen clinic complet
Radiografie toracică, EKG și analize sanguine de rutină
Alte teste sanguine speciale:
-grupa sanguină
-tipul HLA și existența de anticorpi reactivi
-teste serologice pentru depistarea infecției cu:
-virusul hepatitei A, B și C
-HIV
-citomegalovirus
Studii pulmonare
-teste funcționale pulmonare standard și gaze sanguine
-determinarea cantitativă ventilație-perfuzie pulmonară
-teste de efort cardio-pulmonare
-tomografie computerizată toracică*
Studii cardiovasculare
-ventriculografie radioizotopică
-ecocardiografie Doppler
-cateterism al inimii drepte
-cateterism al inimii stângi cu coronarografie*
-ecocardiografie transesofagiană*
Posibilități de reabilitare
-teste de efort
Evaluarea statusului psiho-social
Evaluarea statusului nutritiv

*- se efectuează doar la anumite grupe de pacienți

Studii referitoare la evaluarea sau depistarea oricărei alte probleme medicale

În plus, pacienții cu emfizem pulmonar, fibroză pulmonară și boli pulmonare septice trebuie să participe regulat la programele de reabilitare cardio-pulmonară.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE GEORGE EMIL PALADE

Alegerea procedurii de transplant

-pentru *boli pulmonare obstructive* atât *TPU* (transplantul pulmonar unilateral) cât și *TPB* (transplant pulmonar bilateral) pot fi folosite;

-la pacienții cu fibroză chistică sau alte boli pulmonare septice trebuie ales obligatoriu TPB; efectuarea doar a unui TPU, cu sau fără pneumonectomie controlaterală expune pacientul la o serie de complicații grave, în primul rând de ordin septic;

-la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică operația practicată de obicei este TPU, deoarece complianța scăzută și presiunea vasculară pulmonară crescută a plămânului restant favorizează atât ventilația cât și perfuzia grefei;

-pentru pacienții cu hipertensiune pulmonară, există încă o serie de controverse privitoare la alegerea operației. Operația clasică era transplantul cord-pulmon însă lipsa de organe a determinat o serie de centre să practice doar TPU, cu rezultate excelente. Principalul dezavantaj al acestei metode este că, în cazul apariției unor complicații tardive (pneumonie cu virus citomegalic, rejecție cronică, etc), apare un dezechilibru funcțional grav între ventilație și perfuzie, cu evoluție de obicei fatală. Din acest motiv, o serie de centre efectuează în aceste cazuri TPB, pe considerentul că acesta oferă o rezervă funcțională mai mare pe termen lung.

Alegerea momentului operator

Transplantul pulmonar nu este considerat ca o opțiune terapeutică decât în momentul în care se estimează că speranța de viață este între 12-24 de luni. Pe de altă parte, perioada medie de așteptare pentru găsirea unei grefe în S.U.A. este de 13,5 luni. Consecința acestui fapt este că o parte din pacienți suferă în această perioadă de așteptare o degradare funcțională gravă, necesitând adesea suport ventilator. În mod inevitabil, există și pacienți care decedează în așteptarea unei grefe. Riscul unei astfel de evoluții este mai mare pentru cei cu hipertensiune pulmonară, fibroză pulmonară idiopatică sau fibroză chistică, și mai mic pentru cei cu boli pulmonare obstructive.

Alte aspecte importante.

-limitele de vârstă sunt de aproximativ 55 de ani pentru TPB și 65 de ani pentru TPU; există însă echipe care efectuează transplant pulmonar și peste aceste vârste;

-ventilația mecanică este considerată de aproape toate echipele de transplant ca fiind o contraindicație absolută, iar pacienții ce sunt dependenți de ventilator nu sunt luați în considerare pentru evaluarea inițială. O excepție de la această regulă este reprezentată de pacienții ce dezvoltă insuficiență respiratorie în perioada de așteptare a unei grefe; pe cazuri selecționate metoda poate fi folosită cu succes[6];

-tratamentul cronic cu corticosteroizi a fost mult timp considerat ca o contraindicație pentru transplantul pulmonar datorită studiilor experimentale care au arătat că acesta împiedică procesul de vindecare a anastomozei bronșice. O mare parte a pacienților cu boli pulmonare terminale (în special cei cu boli pulmonare obstructive și fibroză pulmonară) urmează un astfel de tratament, iar întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi înainte de transplant poate duce la o deteriorare rapidă. O serie de centre au început să practice transplantul pulmonar și la asemenea bolnavi, după reducerea progresivă a dozelor de corticosteroizi la minimum. Deși experiența clinică este limitată, se pare că o doză de prednison sub 0,2 mg/kg corp/zi nu crește riscul complicațiilor legate de anastomoza bronșică, având chiar un efect benefic asupra circulației bronșice a grefei[7].

- existența în antecedente a unei operații toracice a fost inițial considerată ca o contraindicație relativă datorită creșterii complexității operației și a riscului de sângerare. Îmbunătățirea tehnicii operatorii a făcut ca astăzi aceasta să nu mai fie considerată ca o contraindicație.

Criterii pentru selectarea donatorului

Găsirea de grefe este una din problemele esențiale ale transplantului pulmonar, această problemă fiind, în cazul plămânului mult mai acută decât în cazul altor organe. Se apreciază că doar aproximativ 20-25% din totalul donatorilor de organe au plămâni care satisfac în mod riguros criteriile tradiționale de selectare a donatorilor. Majoritatea centrelor de transplant folosesc următoarele criterii de selectare a donatorilor[8]:

Determinări preliminare:

-vârstă sub 55 de ani
-compatibilitate ABO
-radiografia toracică:
  -fără modificări patologice
  -permite o evaluare a dimensiunilor grefei
-antecedente:
  -nefumător sau consum de tutun în cantități mici
  -fără traumatism toracic semnificativ
  -fără aspirație
  -fără procese septice
  -fără operații pulmonare sau cardiace

Obs.: în caz de intubație prelungită este necesar să se efectueze examinări bacteriologice din bronhoaspirat.

-oxigenare adecvată
-potrivire a dimensiunilor donator-receptor

Determinări finale:

-radiografie toracică: fără modificări
-oxigenarea: fără deteriorări

-bronhoscopia: fără aspirație sau alte leziuni
-examinare vizuală și palpatorie (în timpul prelevării):
-parenchim de aspect satisfăcător
-fără aderențe sau alte leziuni (inclusiv traumatice)

Lipsa de grefe într-un număr suficient este considerată la ora actuală ca fiind principalul impediment pentru dezvoltarea transplantului pulmonar. Strategiile moderne care caută să evite acesastă lipsă de grefe includ transplantarea de grefe pulmonare "marginale" (adică grefe pulmonare care nu întrunesc toate criteriile amintite) pe cazuri selecționate[9] și recoltarea de grefe de la donatori în viață (rude sau persoane apropiate)[10]. Aceasta din urmă implică însă un risc mare pentru donator (mult mai mare decât în cazul transplantului renal unde metoda este folosită cu succes), ceea ce face ca ea să ridice o serie de probleme etice și deontologice.

Recoltarea și prezervarea grefei pulmonare

Recoltarea grefelor pulmonare se face de la bolnavi aflați în stadiul de moarte clinică, cu leziuni ireversibile ale trunchiului cerebral. Aceste leziuni trebuie puse în evidență foarte exact și confirmate de două echipe separate. În prezent, de obicei se practică recoltări multiorgan, căutându-se ca prin aceasta să se poată oferi grefe pentru cât mai mulți pacienți în stadiu terminal.

Înainte de clamparea aortei se administrează prostaglandină E1 în bolus intravenos, după care se spală artera pulmonară cu 3 litri de soluție de prezervare rece (4 grade Celsius). Disecția pedicolului trebuie împinsă cât mai central cu putință. Înainte de extragerea propriu-zisă, plămânii se ventilează moderat cu oxigen 100%.

După prelevarea propriu-zisă grefa se transportă în condiții de hipotermie; de asemenea, în timpul implantării grefei, aceasta trebuie răcită permanent prin învelirea în comprese umezite în ser fiziologic rece.

Utilizarea prostaglandinei se bazează pe date experimentale care arată o serie de efecte benefice, reprezentate în primul rând de o vasodilatație pulmonară puternică. În plus, grefele pulmonare par a avea capacitatea de a utiliza oxigenul alveolar pe perioada de prezervare, menținând astfel un metabolism aerob minim[11]. Păstrarea grefelor este totuși limitată la circa 6 ore, fiind necesar ca în acest interval de timp să se realizeze implantarea grefei și reperfuzarea ei.

Aspecte de tehnică chirurgicală

Calea de abord

TPU se face de obicei printr-o toracotomie posterolaterală. La pacienții cu sindrom Eisenmenger secundar unui defect septal atrial sau ventricular, abordul se face de obicei prin sternotomie mediană, care permite repararea în aceeași ședință operatorie a leziunii cardiace. În cazul în care abordul se face prin toracotomie dreaptă, coapsa ipsilaterală trebuie întotdeauna pregătită astfel încât, dacă este necesar, încanularea femurală pentru by-pass cardio-pulmonar să fie posibilă[12].

TPB se efectuează de obicei printr-o toracosternotomie transversală bilaterală (incizie "clamshell" - în formă de scoică) ce oferă un acces mult mai bun decât sternotomia mediană.

Alegerea părții pe care se face transplantul

Ca regulă generală, în cazul TPU se încearcă să se evite pe cât posibil partea pe care s-a efectuat anterior o toracotomie sau pleurodeză. În celelalte cazuri, la pacienții cu pneumopatii obstructive sau restrictive, transplantul se realizează pe partea cu capacitatea funcțională mai redusă, determinată preoperator prin scintigrafie pulmonară. În cazul TPU pentru hipertensiune pulmonară primară, transplantul se face pe partea cu capacitatea funcțională mai bună, pentru a minimaliza dezechilibrul ventilație-perfuzie postoperator.

TPB se realizează de fapt prin efectuarea secvențială a două TPU. Mai întâi transplantul se face pe partea cu funcția cea mai redusă. În cazul în care nu există discrepanțe funcționale între cele două părți, se transplantează mai întâi plămânul drept.

Folosirea by-pass-ului cardio-pulmonar

Exceptând transplantele pulmonare efectuate pentru boli pulmonare vasculare, by-passs-ul cardio-pulmonar se folosește selectiv.

În cazul TPU, după disecția hilului pulmonar la receptor, se clampează artera pulmonară ipsilaterală, după care se urmărește presiunea în artera pulmonară și funcția ventriculului drept (prin ecocardiografie transesofagiană). Dacă această clampare a arterei pulmonare este bine tolerată de către pacient, se trece la efectuarea pneumonectomiei, urmată de implantarea grefei.

Tehnica transplantului pulmonar unilateral

Majoritatea centrelor de transplant pulmonar folosesc tehnica descrisă de Cooper[13], eventual cu unele modificări.

Pneumonectomia la receptor se începe după colabarea plămânului și secționarea ligamentului pulmonar. Artera pulmonară se disecă până dincolo de prima ramură, care se secționează între ligaturi, iar restul arterei pulmonare se secționează între două rânduri de agrafe ce se aplică mecanic. Ramurile venelor pulmonare se secționează între ligaturi cât mai periferic, lăsând bonturi venoase cât mai lungi posibil. Ambele vene pulmonare trebuie mobilizate și intrapericardic. Bronșia primitivă se disecă și se secționează ultima.

Implantarea grefei

În timpul implantării grefei, este foarte important ca aceasta să fie răcită continuu, prin învelirea sa în câmpuri îmbibate în ser rece. Prima

care se anastomozează este bronșia. Partea membranoasă se suturează cu un fir monofilamant tardiv resorbabil 4/0, cu fir continuu sau cu fire separate. Părțile cartilaginoase ale celor două bronșii, de la donator și de la receptor, se anastomozează prin telescopare, folosind fire în "8" sau fire matlasante orizontale, din același material. Bronșia mai mică trebuie telescopată în cea mai mare pe o distanță de circa un cartilaj bronșic. Țesutul conjunctiv peribronșic este apoi adus să acopere anastomoza. Tehnica inițială de anastomoză bronșică, cu fire separate simple, este indicată doar în cazul bronșiilor de calibru mai mic.

Anastomoza arterei pulmonare este cea care se efectuează următoarea. Se plasează un clamp cât mai central pe artera pulmonară a receptorului după care cele două artere sunt aduse la lungimea necesară, având grijă ca anastomoza să nu se facă în tensiune, dar nici să nu existe un exces de arteră, care favorizează tromboza. Anastomoza se face termino-terminal, cu fir continuu 5/0 neresorbabil.

Anastomoza atrială stângă este cea care se efectuează ultima. Se începe cu plasarea unui clamp pe atriul stâng, cât mai central cu putință. Prin excizarea bonturilor venelor pulmonare se creează o manșetă de atriu, care se anastomozează cu petecul de atriu al donatorului, cu un fir continuu 4/0 monofilament neresorbabil.

Înainte de restabilirea perfuziei în grefă se administrează 500-1000 mg de metilprednisolon. Se începe ventilația manuală a grefei folosind presiuni mici. Grefa este apoi deaerată, atât anterograd (prin relaxarea temporară a clampului de pe artera pulmonară), cât și retrograd (prin relaxarea temporară a clampului atrial) după care se restabilește perfuzia completă a grefei, încheind astfel perioada de ischemie.

Operația se încheie prin plasarea a două tuburi de dren în cavitatea pleurală și închiderea standard a toracotomiei. La sfârșitul operației canula de intubație selectivă se schimbă cu una obișnuită și se efectuează bronhoscopie pentru a inspecta integritatea anastomozei și vitalitatea mucoasei grefei precum și pentru a aspira secrețiile și sângele din căile respiratorii.

Îngrijiri postoperatorii

Monitorizarea în unitatea de terapie intensivă. Pacientul este dus în unitatea de terapie intensivă, unde monitorizarea include EKG, oximetrie, tensiune arterială sistemică și pulmonară. Imediat după transplant se practică la toți pacienții scintigrafie pulmonară cantitativă de perfuzie pentru a putea evalua fluxul sanguin în grefă, respectiv proporția de flux între cele două grefe în cazul TPB.

Controlul durerii se face inițial prin folosirea unui cateter epidural; acesta este menținut câteva zile după care se trece la analgezie controlată de pacient.

Ventilația diferă mult în funcție de tipul de transplant efectuat. În cazul TPU pentru emfizem pulmonar nu se folosește presiune expiratorie end-pozitivă pentru a evita supradistensia plămânului nativ. În schimb, în TPU pentru hipertensiune pulmonară primară, se folosește ventilația cu presiune expiratorie end-pozitivă de 10 cm apă pe o perioadă de cel puțin 36 de ore postoperator pentru a scădea riscul de apariție a edemului în grefa hiperperfuzată. În cazul TPU sau al TPB se folosesc parametrii standard de ventilație, cu o presiune expiratorie end-pozitivă de circa 5-10 cm apă.

Îmbunătățirea oxigenării se face prin minimalizarea administrării de fluide, folosirea cu precauție a diureticelor și a presiunii expiratorii end-pozitive, asociate cu o fizioterapie agresivă și bronhoscopii frecvente.

Momentul de trezire și detubare a bolnavului variază de asemenea. În cazul TPU sau TPB pentru emfizem se recomandă trezirea și detubarea precoce. În cazul TPU pentru hipertensiune pulmonară primară pacientul este menținut sedat și ventilat pe o perioadă de cel puțin 36 de ore pentru a evita apariția crizelor de hipertensiune pulmonară.

Drenajul postural și fizioterapia. Percuția viguroasă a toracelui și drenajul postural sunt deosebit de importante pentru a obține un clearance maxim al secrețiilor bronșice. Pacienții cu TPU se plasează în poziție de decubit lateral cu partea pe care se află grefa în sus în primele 24 de ore. Pacienții cu TPB sunt menținuți în poziție de decubit în primele 12 ore, după care sunt întorși de pe o parte pe alta.

Aspecte hemodinamice. Marea majoritate a pacienților sunt menținuți pe doze mici de dopamină (1-3 micrograme/kg corp) pentru a favoriza diureza. Prostaglandina E_1 se administrează în perfuzie intravenoasă continuă, (10-100 nanograme/kg corp/minut) pentru a controla presiunea din artera pulmonară și pentru a scădea rezistența vasculară pulmonară. Studii recente au arătat eficiența mare a oxidului nitric inhalat în scăderea presiunii arterei pulmonare și în îmbunătățirea oxigenării la pacienți cu disfuncție precoce a grefei.

Bronhoscopia este necesară pentru a aspira secrețiile din căile respiratorii, pentru a inspecta integritatea anastomozei și pentru obținerea de probe care să ghideze ulterior administrarea de antibiotice. Bronhoscopia se efectuează de rutină la sfârșitul transplantului, în prima zi postoperatorie și înainte de detubare. De asemenea, ea se efectuează ori de câte ori evoluția clinică o indică.

Drenajul pleural. La sfârșitul intervenției se plasează câte două tuburi de drenaj pleural în fiecare cavitate pleurală deschisă. Aceste tuburi trebuie îndepărtate cât mai rapid, cu condiția ca plămânul să fie perfect expansionat, să nu existe pierderi aeriene, iar pierderile sanguine să fie minime.

Nutriția. În majoritatea cazurilor, după 24 de ore se începe nutriția intravenoasă iar după 5-7 zile se trece la o alimentație pe cale orală. Atunci când este necesar un suport ventilator prelungit, se plasează un tub de alimentație enterală.

Controlul infecției. Măsurile luate pentru controlul infecțiilor variază de caz la caz. Prezentăm câteva repere:

În perioada imediat postoperatorie:

-la pacienții cu boli pulmonare care au o componentă septică cronică, antibioterapia trebuie să fie îndreptată împotriva germenilor receptorului, pe baza examinărilor bacteriologice efectuate preoperator.

-la ceilalți pacienți, alegerea antibioticului este ghidată de:

-antibiograma obținută din bronho-aspiratul de la donator;

-antibiograma obținută din bronhia grefei (prelevarea se face la sfârșitul implantării);

-antibiograma obținută din bronhia receptorului (recoltarea se face la sfârșitul pneumonectomiei la receptor);

În cazul în care examinările bacteriologice nu identifică prezența de germeni, se administrează cefazolin (1 gram i.v. la fiecare 8 ore), pe o perioadă de cel puțin 3-4 zile. În cazul în care se identifică germeni gram-pozitivi, se administrează vancomicină (1 gram la 12 ore), iar în cazul în care se identifică germeni gram-negativi se administrează ceftazidim (1-2 grame i.v. la fiecare 8 ore); dacă apar infiltrate pulmonare în ciuda folosirii de ceftazidim, se trece la administrarea intravenoasă de imipenem (500 mg la fiecare 6 ore).

În perioada postoperatorie tardivă, tratamentul vizează în primul rând profilaxia infecțiilor oportuniste, în special cu următorii germeni:

-Herpes simplex – profilaxia se face prin administrarea de acyclovir (200 mg, de două ori pe zi) pe o perioadă de cel puțin doi ani după transplant;

-Pneumocystis carinii – profilaxia se face prin administrarea de Septra-DS (câte o tabletă, de 3 ori pe săptămână);

-Candida albicans – profilaxia candidozei oro-faringiene se face prin spălături cu soluție de Nistatin, de patru ori pe zi;

-virusul citomegalic – în primul rând trebuie să se încerce potrivirea serologică (în ceea ce privește depistarea infecției cu acest virus) între donator și receptor. Aceste infecții sunt mult mai frecvente și mai grave la receptorii virus citomegalic-negativi care primesc o grefă de la donatori virus citomegalic-pozitivi. Din acest motiv, această profilaxie se face la receptorii virus citomegalic-negativi care primesc o grefă de la donatori virus citomegalic-pozitivi și constă în administrarea de Gancyclovir. Acesta se administrează începând cu ziua 14 posttransplant, pe o perioadă de 3-4 luni.

Imunosupresia. Majoritatea protocoalelor de imunosupresie folosesc o terapie ce se bazează pe 3 droguri (triple-drug therapy): ciclosporină, corticosteroizi și azatioprină. Înainte de transplant se administrează azatioprină 2 mg/kg corp intravenos; postransplant se administrează:

1)Ciclosporină 3-5 mg/oră intravenos; ulterior se trece la administrarea orală de două ori pe zi. Doza de ciclosporină se ajustează în funcție de nivelul seric.

2)Azatioprină 2 mg/kg corp/zi, inițial intravenos, apoi oral.

3)Corticosteroizi: metilprednisolon 500-1000 mg intravenos înainte de reperfuzie; ulterior se trece la 0,5 mg/kg corp/zi intravenos în primele 4 zile, după aceea se trece la administrarea orală de prednison 0,5 mg/kg corp/zi în primele 3 luni după care doza se scade progresiv până la circa 0,15 mg/kg corp/zi la 1 an.

4)Globulina antitimocitică 15 mg/zi în primele 8 zile.

Urmărirea postoperatorie

Deoarece pacienții cu transplant pulmonar prezintă un risc crescut de apariție a unor complicații, îndeosebi de rejet acut sau cronic și de complicații septice, supravegherea postoperatorie a acestor bolnavi trebuie să fie riguroasă. Pe lângă examinarea clinică se practică teste funcționale respiratorii, radiografie toracică și fibrobronhoscopie cu biopsie pulmonară transbronșică.

În cadrul testelor pulmonare funcționale, atenția se concentrează pe VEMS. Spirometria precoce efectuată frecvent oferă date pentru a determina valorile de bază, ce vor servi ulterior ca și valori de referință. Scăderea VEMS este un semn important ce indică degradarea grefei.

Spirometria se efectuează săptămânal în primele 3 luni, apoi lunar între 3-12 luni după transplant și după 1 an la fiecare 2-3 luni.

Supravegherea fibrobronhoscopică se efectuează frecvent în perioada postoperatorie precoce. Ulterior, fibrobronhoscopia cu biopsie pulmonară transbronșică se efectuează la 3-4 săptămâni, la 3, la 6 și la 12 luni, apoi o dată pe an. De asemenea, ea se practică ori de câte ori examinarea clinică și paraclinică ridică suspiciunea de rejet. În unele cazuri, biopsia transbronșică este neconcludentă; în aceste cazuri este indicată biopsia pulmonară deschisă. Pe lângă examinările

histologice, se încearcă să se depisteze prezența infecției cu fungi, Pneumocystis carinii, virus citomegalic, etc.

Rejetul grefelor pulmonare

Rejetul acut

Rejetul acut al plămânului transplantat este o problemă clinică ce poate să apară în orice moment începând cu ziua 3-5 postoperator, până la câțiva ani după aceea. O serie de studii demonstrează că aproape toți pacienții prezintă cel puțin un episod de rejet acut în primele 3-4 săptămâni după transplant; riscul de reapariție a acestor episoade scade pe măsura trecerii timpului.

Rejetul pulmonar acut are numeroase manifestări clinice, dar nici una dintre ele nu este specifică. De asemenea, manifestările din perioada precoce (primele luni) pot să difere mult de cele din perioada tardivă (6 luni-ani).

Cele mai frecvente simptome ale rejetului acut în primele săptămâni după transplant sunt:

-o ușoară alterare a stării generale;

-dispnee ușoară;

-febră (peste 0,5 grade Celsius peste temperatura normală);

-scăderea oxigenării (pO_2 scăzută cu peste 10 mmHg față de valorile determinate imediat după transplant);

-alterarea ușoară a funcțiilor respiratorii (VEMS scade cu peste 10% față de valorile determinate după transplant);

-apariția unui infiltrat pe radiografia toracică, mai ales hilar sau bazal.

În această etapă diagnosticul diferențial trebuie făcut cu procesele septice și cu edemul pulmonar ce apare fie datorită supraîncărcării volemice iatrogene, fie datorită leziunilor de reperfuzie.

În perioada postoperatorie tardivă, rejetul acut are manifestări asemănătoare, lipsite de obicei de apariția de infiltrate pe radiografia toracică. În această etapă diagnosticul diferențial trebuie făcut cu infecția cu virus citomegalic și cu rejetul cronic.

Tabloul clinic descris anterior ridică de obicei suspiciunea de rejet acut. În trecut, terapia antirejecție se începea pe baza acestor date clinice, astfel încât diagnosticul de certitudine se punea retrospectiv, pe baza răspunsului la această terapie. La ora actuală, există tendința de a folosi fibrobronhoscopia în mod agresiv în această fază. Aceasta este deosebit de utilă în primul rând prin faptul că poate identifica procesele septice de la nivelul grefei; de obicei se practică și lavaj bronho-alveolar. Utilitatea bronhoscopiei în diagnosticul rejetului pulmonar acut este astăzi bine stabilită, ea având o sensibilitate de 84% și o specificitate de 100%. Leziunea histologică din rejetul pulmonar acut este reprezentată de un infiltrat celular mononuclear perivascular.

Tratamentul rejetului pulmonar acut se bazează pe[14]:

1) Administrarea de doze mari de corticosteroizi, prin administrarea de metilprednisolone în bolus intravenos, 500-1000 mg/zi timp de 3 zile. Aceasta reversează cele mai multe cazuri de rejet acut.

2) Creșterea dozei de întreținere a prednisonului oral la cel puțin 1 mg/kg corp/zi, ulterior reducând dozele progresiv până se revine la doza inițială, după aproximativ 2-3 săptămâni. Acest tratament este util mai ales la pacienții la care doza de prednison oral a fost scăzută brusc.

3) În cazurile refractare la terapia cu corticosteroizi, opțiunile includ administrarea de anticorpi monoclonali OKT3 sau globulină antitimocitică; se pare că utilizarea de FK 506 dă rezultate bune, acest preparat având o capacitate imunosupresivă mult mai puternică decât ciclosporina, cu efecte secundare aproximativ identice.

Rezultatele tratamentului sunt în general bune, cu o îmbunătățire evidentă clinică, radiologică, histologică și funcțională. Se pare că episoadele de rejet sever, precum și cele repetate predispun la apariția tardivă a rejetului cronic.

Rejetul cronic al grefelor pulmonare și sindromul bronșiolitei obliterante

Îmbunătățirea considerabilă din ultimii ani a rezultatelor precoce a făcut ca rejetul cronic al grefelor pulmonare și sindromul bronșiolitei obliterante să fie la ora actuală principalul obstacol în îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung.

Bronșiolita obliterantă este un proces inflamator cronic ce afectează căile respiratorii mici. Ea a fost inițial descrisă la supraviețuitorii după transplant cord-plămân, dar ea apare și la cei cu TPU sau TPB. Apariția ei nu este influențată de vîrstă, sex sau indicația pentru care s-a făcut transplantul. Se pare că dacă pacienții sunt urmăriți un timp suficient de lung, incidența este de până la 50%.

Acest sindrom de disfuncție cronică a grefei pulmonare se asociază cu anumite caracteristici clinice, funcționale și histologice. Pe plan clinic, pacientul prezintă tuse seacă sau productivă, dispnee refractară la bronhodilatatoare și o alterare progresivă a statusului respirator. Modificarea funcțională este predominant de tip obstructiv, fiind reprezentată în primul rând de scăderea VEMS. Din punct de vedere histologic, leziunea se caracterizează printr-un proces de scleroză cicatricială densă care obliterează peretele și lumenul bronșiolelor; la aceasta se adaugă dilatarea bronșiectatică atât a bronșiilor periferice cât și a celor centrale.

La întâlnirea din 1993 a membrilor Societății

Internaționale de Transplant Cardiac și Pulmonar s-a propus denumirea de sindrom al bronșiolitei obliterante pentru a desemna această disfuncție tardivă a grefei pulmonare ce se asociază cu leziuni la nivelul căilor aeriene, de etiologie încă neprecizată. Majoritatea autorilor consideră că acest sindrom este o manifestare a rejetului cronic însă acest fapt nu a putut fi dovedit cu exactitate.

Procesul de fibroză determinat de această bronșiolită obliterantă este ireversibil, neexistând până la ora actuală un tratament eficace. Întrucât patogeneza acestui sindrom este necunoscută, majoritatea centrelor practică un tratament empiric, bazat pe creșterea dozelor de droguri imunosupresoare. Deși o parte dintre pacienți se stabilizează prin acest tratament, majoritatea decedează după un timp mai scurt sau mai lung prin evoluția leziunii sau prin complicații determinate de imunosupresie[15]. Re-transplantarea este practicată de unele centre dar rezultatele sunt mai slabe decât în cazul transplantului pulmonar primar.

Complicațiile la nivelul anastomozei bronșice

Lipsa vindecării la nivelul anastomozei bronșice apare de obicei ca o complicație ischemică. Deși în trecut această reprezenta principala complicație precoce a transplantului pulmonar, incidența ei a scăzut dramatic în ultimii 10 ani, prin perfecționarea tehnicilor chirurgicale.

Un număr apreciabil de pacienți prezintă complicații de tipul stricturilor în perioda tardivă. Majoritatea cazurilor pot fi tratate prin debridare bronhoscopică și/sau plasare de stent-uri. În caz de eșec se pot practica cu rezultate bune operații bronhoplastice, iar ca ultimă alternativă intră în discuție retransplantarea.

Rezultatele transplantului pulmonar au început să fie cunoscute mai bine în ultimii ani, prin analiza rezultatelor obținute de mai multe centre.

Datele oferite de Registrul Internațional de Transplant Pulmonar din St. Louis, ce cumulează experiența a 121 de centre cu un total de 2700 de transplante pulmonare[16], arată că:

-mortalitatea postoperatorie imediată (decese în spital sau în primele 90 de zile) este între 5-10 %;

-supraviețuirea la 1 an: 70%;

-supraviețuirea la 2 ani: 63%;

-supraviețuirea la 3 ani: 56%;

-supraviețuirea la 4 ani: 50%;

-supraviețuirea la 5 ani: 43%;

Analiza rezultatelor obținute arată rezultate tardive ceva mai bune (dar nu semnificativ) în cazul TPB față de TPU. De asemenea, boala pentru care se realizează transplantul nu influențează semnificativ rezultatele tardive. Tendința generală este de îmbunătățire a rezultatelor pe măsură ce fiecare centru acumulează experiență.

Cauzele de deces tardiv. Principalele cauze de deces tardiv (peste 90 de zile postoperator) sunt reprezentate de infecții (altele decât cele cu virus citomegalic) și bronșiolita obliterantă/rejetul cronic, fiecare din ele fiind responsabile pentru circa 30% din decese. La acestea se adaugă o serie de neoplasme limfoproliferative, insuficiența respiratorie, insuficiența cardiacă, infecția cu virus citomegalic, hemoragia, etc. De fapt, dacă ținem cont de faptul că majoritatea cazurilor de infecții și de neoplasme limfoproliferative apar ca urmare a creșterii dozelor de imunosupresive pentru tratamentul bronșiolitei obliterante, rezultă că bronșiolita obliterantă/rejetul cronic este principalul obstacol în creșterea supraviețuirii pe termen lung în transplantul pulmonar.

Transplantul cord-pulmon

Există o serie de bolnavi care prezintă boli ce necesită înlocuirea atât a plămânilor cât și a cordului. Cele mai frecvente indicații pentru transplantul cord-plămân sunt reprezentate de hipertensiunea pulmonară primară și de sindromul Eisenmenger. Mult mai rar se efectuează pentru fibroză chistică, boli pulmonare obstructive cu cord pulmonar sau alte boli pulmonare terminale asociate cu decompensare ventriculară importantă.

A existat o perioadă în care transplantul cord-plămân a fost preferat de unele centre datorită complicațiilor mai reduse decât transplantul pulmonar. Dezvoltarea transplantului pulmonar și penuria de organe au redus astăzi mult din indicațiile acestui tip de transplant, care la ora actuală este indicat doar la bolnavii ce prezintă o boală pulmonară terminală asociată cu decompensare cardiacă terminală. Exemplul cel mai elocvent este reprezentat de pacienții cu hipertensiune pulmonară primară care nu au dezvoltat încă insuficiență ventriculară dreaptă la care este indicat doar transplantul pulmonar; de asemenea, pacienții cu sindrom Eisenmenger determinat de anomalii congenitale simple (defect septal atrial sau ventricular, duct arterial persistent) pot fi tratați prin transplant pulmonar asociat cu repararea defectului cardiac. În acest mod inimile pot fi folosite pentru alți bolnavi cardiaci gravi.

Tehnica operatorie

La fel ca și în cazul transplantului cardiac, este necesară o coordonare perfectă între echipa care efectuează recoltarea și cea care realizează implantarea grefei. Pacientul receptor este adus în sală și pregătit dar anestezia nu se începe decât după ce echipa de recoltare confirmă existența unei grefe cord-plămân corespunzătoare.

Abordul se face prin sternotomie mediană; explorarea celor două cavități pleurale și secționarea aderențelor se face înainte de heparinizarea bolnavului, pentru a putea obține o hemostază perfectă. După aceasta se trece la efectuarea pericardotomiei și la instituirea by-pass-ului cardio-pulmonar, după tehnica standard folosită de regulă în chirurgia cardiacă (canulare aortică și bicavală prin partea posterioară a atriului drept).

Inima se îndepărtează lăsând pe loc partea posterioară a atriilor (la fel ca și în transplantul cardiac). Cu ajutorul electrocauterului se face câte o fereastră în spatele nervului frenic, de la nivelul arterei pulmonare până la nivelul diafragmului, pentru trecerea plămânilor în cavitatea pulmonară. În această etapă trebuie evitate leziunile nervilor frenici și ale nervului laringian recurent, dacă disecția se împinge dincolo de trunchiul arterei pulmonare.

Îndepărtarea plămânilor se face individual, după secționarea între ligaturi a ligamentului triunghiular și aplicarea unui stapler TA 90 pe hilul pulmonar. Această tehnică evită o serie de disecții, simplificând și scurtând mult operația; în plus, ușurează mult și hemostaza.

Traheea se mobilizează în zona dintre aortă și vena cavă superioară, având grijă să nu fie devascularizată. După mobilizarea bonturilor de bronșie principală, traheea se secționează imediat deasupra carenei.

În acest moment organele toracice sunt îndepărtate; este necesar un control cât mai minuțios al hemostazei deoarece, după implantarea grefei, accesul asupra mediastinului posterior este extrem de dificil.

Se practică o incizie verticală a peretelui posterior al atriului stâng, după care grefa cord-plămân se plasează cu fiecare plămân în hemitoracele corespunzător.

Implantarea începe cu anastomoza traheală, care se face cu un fir 3/0 monofilament. După terminarea anastomozei traheale se începe ventilarea plămânilor cu volume și presiuni mici. Se trece apoi la anastomozarea atriului drept și apoi la anastomoza aortică[17].

Transplantul cord-plămân în domino, este indicat în unele cazuri în care afectarea cardiacă este prezentă dar nu foarte avansată. Constă în extirparea în întregime a cordului și a plămânului, după care se efectuează un transplant cord-plămân, iar inima prelevată este transplantată altui bolnav cardiac în stadiu terminal. În acest mod receptorul care primește o grefă cord-plămân devine donator pentru efectuarea unui transplant cardiac. Operația de transplant cardio-pulmonar este mai complicată deoarece, datorită îndepărtării și a peretelui posterior al atriilor, este necesară efectuarea a două anastomoze separate pe cele două vene cave[18].

BIBLIOGRAFIE

1 ANTHONISEN NR - *Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease*. Am Rev Resp Dis, 1989; 140:59

2 HOLSCLAW DS - *Cystic fibrosis: overview and pulmonary aspects in young adults*. Clin Chest Med, 1980; 1:407

3 HAY JG, TURNER-WARWICK M - *Interstitial pulmonary fibrosis*, în Murray J.F., and Nadel J. A.: Textbook of Respiratory Medicine, Philadelphia, W.B. Saunders, 1988

4 MARSHALL SE, KRAMER MR, LEWISTON NJ, STARNES VA, THEODORE J - *Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation*, Chest, 1990; 98:1488

5 TRULOCK EP - *Recipint selection for lung transplantation*, Chest Surg Clin North Am, 1993; 3:1

6 LOW DE, TRULOCK EP, KAISER LR - *Lung transplantation of ventilator dependent patients*, Chest, 1992; 101:8

7 LIMA O, COOPER JD, PETERS WJ - *Effects of methyl prednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1982; 83:418

8 SUNDARESAN S, TRACHIOTIS GD, PATTERSON GA, COOPER J - *Donor lung procurement: Assessment and operative technique*, Ann Thorac Surg, 1993; 56:1409

9 SUNDARESAN S, SEMENKOVITCH J, OCHOA L - *Successfull outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs*, J Thoracic Cardiovasc Surg, 1995; 109:1075

10 COHEN RG, BARR ML, SCHENKEL FA, DE MEESTER TR, WELLS WJ, STARNES VA - *Living-related donor for bilateral lobar transplantation in pacients with cystic fibrosis*, Ann Thorac Surg, 1994; 57:1423

11 DATE H, MATSUMURA A, MANCHESTER JK, COOPER JM, COOPER JD - *Changes in alveolar oxygen and carbon dioxide concentrations and oxygen consumption during lung preservation: the maintenance of aerobic metabolism during lung preservation*, J Thorac Surg, 1993; 105:492

12 PASQUE MK, COOPER JD, KAISER LR, HAYDOCK DA - *Improved technique for bilateral lung transplantation: Rationale and initial clinical experience*, Ann Thorac Surg, 1990; 49:785

13 COOPER JD, PEARSON FG, PATTERSON GA - *Technique of succesfull lung transplantation in humans*, J Cardiovasc Surg, 1987; 93:173

14 TRULOCK EP - *Management of lung transplant rejection*, Chest 1993; 103:1566

15 PARADIS IL, DUNCAN SR, DAUBER JH - *Effect of augmented immunosuppression on human chronic lung allograft rejection*, Am Rev Resp Dis, 1992; 145:705

16 DE HOYOS AL, PATTERSON GA, MAURER JR - *Pulmonary transplantation: early and late results*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1992; 103:295

17 MORTON BR - *Cardiac and cardio-pulmonary homotransplants*, în Sabiston DC: Textbook of Surgery, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997

18 OAKS TE, ARAVOT D, DENNIS C, WELLS FC - *Domino heart transplantation*, J Heart Lung Transplant, 1994; 13:433

Evaluarea reactivităţii vasomotorii prin metoda transcranial Doppler şi testul la acetazolamidă (Diamox)^{R} în diferite tipuri de boli cerebrovasculare ischemice

Ioan Macavei[1], Ion Pascu[2]

Hemodinamica cerebrală şi răspunsul compensator al autoreglării în bolile cerebrovasculare pot fi evaluate prin metoda ultrasonografică transcranial Doppler combinată cu testul la acetazolamidă (Diamox). Administrată intravenos (1 g), acetazolamida creşte debitul sangiun cerebral prin efect vasodilatator. Modificarea calibrului vascular este esenţială pentru menţinerea stabilităţii perfuziei cerebrale şi reducerea presiunii intracraniene. Astfel, un răspuns normal la acetazolamidă relevă faptul că fenomenele compensatorii vasculare sunt suficiente pentru a acoperi deficitul de perfuzie cerebrală. Răspunsul va fi cu atât mai slab cu cât rezerva circulatorie cerebrală va fi mai compromisă. Identificarea pacienţilor cu hemodinamică compromisă este importantă din punct de vedere clinic, evolutiv şi terapeutic.

The cerebral hemodynamic and the compensating reply of the autoreglation in the cerebrovascular diseases, can be evaluted by the transcranial Doppler ultrasonography. After i.v. injection, the acetazolamide increase the cerebral blood flow by the vasodilatator effect. The changing of the vascular calibre is esential for maintaining the cerebral perfusion's stability and the intracranian pressure. Thus, a normal reply of the acetazolamide emphasize that the vascular compensating phenomenons are enough in order to cover the cerebral perfuzion deficit. The reply will be as weak as cerebrovascular circulatory reserve will be more compromised. The identification of the patients with compromised hemodynamics is important from the clinical, evolutional and therapeutically point of view.

Cuvinte cheie: acetazolamida, reactivitate cerebrovasculară, anhidraza carbonică.

Key words: acetazolamide, cerebrovascular reactivity, carbonic anhydrase.

În ultimii ani s-au publicat mai multe metode pentru evaluarea reactivităţii vasomotorii cerebrovasculare (RCV). Cele mai recente, cărora li se acordă o atenţie deosebită sunt: tomografia prin emisie de pozitroni (PET), tomografia computerizată de monoemisie (SPECT), tomografia computerizată cu Xenon (CT-^{133}Xe) şi metoda ultrasonografică transcranial Doppler (TCD).

Metodele PET, SPECT, CT-Xe sunt tehnici care permit realizarea de neuroimagini funcţionale şi care au contribuit la cunoaşterea şi înţelegerea modificărilor fiziopatologice din accidentul vascular cerebral ischemic (ACVI). Aceste tehnici evaluează cantitativ debitul sanguin cerebral regional (DSC-r) şi volumul sanguin cerebral regional (VSC-r), cu o rezoluţie spaţială a datelor, relativ bună, dar prezintă dezavantajul unei rezoluţii temporale scăzute.

Metoda TCD furnizează date asupra vitezelor de debit sanguin (DS), oferă o valoare medie a întregului teritoriu vascular studiat şi prezintă avantajul unei excelente rezoluţii în timp exprimată în milisecunde.[1,2]

Metodele PET, SPECT, CT-^{133}Xe sunt complicate şi costisitoare pentru examinări cu caracter de urgenţă şi ca atare nu pot fi folosite de rutină.

Hemodinamica cerebrală şi răspunsul compensator al autoreglării pot fi evaluate prin TCD şi testul la acetazolamidă (Diamox)^{R}. Aceasta constituie o metodă rapidă neinvazivă, avantajoasă economic, reproductibilă şi permite măsurători repetate sau continue, având rezultate similare cu cele obţinute prin SPECT şi PET.[1,2,3]

[1]Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
[2]Clinica de neurologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 23.12.1998
Adresa pentru corespondenţă: Ioan Macavei, Disciplina de fiziopatologie, UMF Târgu - Mureş, str Gh. marinescu nr.38

MODIFICĂRI HEMODINAMICE ȘI METABOLICE ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

Deși DSC este foarte mare, reprezentând aproximativ 17% din debitul cardiac, funcția cerebrală depinde integral de permeabilitatea arterelor cerebrale mari. Această situație este determinată de următoarele particularități fiziologice: a) în teritoriul cerebral nu există rezerve circulatorii; b) rata metabolismului cerebral este extrem de ridicată; c) nu există depozite cerebrale de oxigen sau glicogen. Ca atare, orice scădere a irigației cerebrale sau a conținutului în oxigen produce modificări rapide, grave, uneori ireversibile începând de la pierderea stării de conștiență până la moartea neuronilor.

Ceea ce mai singularizează vascularizația cerebrală sunt proprietățile de autoreglare ce vizează protecția creierului. Unele agresiuni cum sunt o scădere sau un puseu tensional, acidoza sau alcaloza, pun în joc un sistem de vasodilatație și vasoconstricție, menținând un debit constant, în scopul asigurării la nivel neuronal a unui metabolism aerob. Atunci când aceste mecanisme sunt depășite, catabolismul glucidic aerob este insuficient și antrenează perturbații funcționale, în special la nivelul membranelor. Dacă această stare se prelungește, apare moartea celulară, iar dacă ea este tranzitorie este posibilă o recuperare integrală.[1,2,4]

În condiții patologice, în BCVI, scade presiunea de perfuzie cerebrală (PPC). Ea poate să scadă rapid, în timpul unei embolii cerebrale, sau lent ca o consecință a compromiterii progresive a vaselor cerebrale intra- și extracraniene. Scăderea PPC este urmată de vasodilatație (ca prim mecanism compensator) și de creșterea volumului sanguin cerebral regional (VSC-r). În felul acesta DSC-r rămâne constant. Dacă PPC scade în continuare, scade și DSC-r, întrucât posibilitățile de vasodilatație sunt epuizate. DSC devine dependent de PPC. Diferența între DSC în condițiile autoreglării și dilatația maximă a patului vascular cerebral reprezintă capacitatea cerebrovasculară de rezervă.[1,2]

Evaluarea capacității cerebrovasculare de rezervă permite cuantificarea microcirculației globale cerebrale la scăderi ale PPC. Principalele cauze ale reducerii presiunii de perfuzie la om sunt ocluzia arterială extracranială și o configurație nefavorabilă a poligonului lui Willis (PW).[1,2,3,4]

Studii pe modele experimentale la animale au evidențiat că asemenea condiții au determinat infarcte cerebrale corticale cât și infarcte profunde în aria terminală de distribuție a arterelor perforante lungi strio-lenticulare, la nivelul centrului semioval. De asemenea, s-au evidențiat leziuni ischemice „neuronal selective" în anumite zone critice ale hipocampului și ganglionilor bazali.[1,2,3]

Compromiterea hemodinamică în BCVI poate fi pusă în evidență prin SPECT și PET. Întrucât PPC la oameni nu poate fi măsurată direct, parametrii care reflectă indirect sunt: DSC-r /VSC-r, exprimată ca raport și reactivitatea patului vascular cerebral la diferiți stimuli vasodilatatori (CO_2, acetazolamidă), evaluată atât prin tehnici de măsurare a DSC-r cât și cu metoda ultrasonografică TCD.[1,2]

Aplicarea metodelor SPECT, PET, CT-^{133}Xe, TCD în evaluarea RCV necesită stimularea arteriolelor interesate cu CO_2 sau acetazolamidă.

Primele cercetări în evaluarea RCV au folosit ca stimul vasodilatator CO_2, mai târziu fiind preferată acetazolamida. Aceste studii clinice au demonstrat că RCV este corelată cu prognosticul clinic.

EFECTUL ACETAZOLAMIDEI (DIAMOX^{R}) ASUPRA DEBITULUI SANGUIN CEREBRAL ÎN DIFERITE TIPURI DE BOLI CEREBRO-VASCULARE ISCHEMICE

Acetazolamida (ACZ) aparține clasei sulfonamidelor și este un inhibitor al anhidrazei carbonice (AC). Anhidraza carbonică este o enzimă descoperită în 1932 de către Meldrum și Roughton,[4] cu o greutate moleculară de 30 kDa (kilodaltoni), cu un atom de zinc în moleculă. Ea catalizează una dintre cele mai simple reacții, cea dintre CO_2 și H_2O.

Particularitatea esențială a reacției de hidratare a CO_2 este faptul că, spre deosebire de majoritatea reacțiilor catalizate enzimatic, reactivii participanți sunt compuși anorganici iar reacția are loc și fără cataliză, dar mai încet. Hidratarea se produce în fracțiuni de secundă și este urmată de disocierea spontană, instantanee a H_2CO_3 în H^+ și HCO_3^- conform reacției: $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$.

Actualmente la om sunt cunoscute șapte izoenzime ale AC (AC I - AC VII), fiind prezente în concentrații mari în hematii, rinichi, mucoasă gastrică, glande salivare.

Prezența AC în anumite structuri cerebrale a fost descrisă de către Ashby în 1952,[6] ulterior enzima fiind localizată și în celulele gliale (oligodendroglie, astrocite), la nivelul plexurilor coroide, precum și la nivelul celulelor endoteriale ale arteriolelor cerebrale, tipul enzimei fiind AC II.[5,6,7]

Studiile fundamentale efectuate, unele pe animale, altele pe om au arătat că ACZ are un pronunțat efect vasodilatator cerebral, efect care a fost demonstrat prin tehnica clearence-ului de ^{133}Xe și calcularea diferenței arteriovenoase de O_2.

La om, ACZ administrată intravenos (i.v.) în doze de 10-15 mg /Kg corp este suficientă pentru inhibiția AC, inhibiție care apare în primul rând în eritrocite și mai târziu în sistemul

nervos central (SNC) din cauza pătrunderii mai lente a substanței prin bariera hematoencefalică (BHE). Astfel se realizează o creștere a $PaCO_2$, cu acidoză locală consecutivă, care induce vasodilatație arteriolară.[6,7,8]

Se cunoaște faptul că circulația cerebrală este deosebit de sensibilă la modificările locale metabolice și s-a sugerat că vasodilatația indusă prin inhibiția AC se face pe seama vaselor intraparenchimatoase, sensibile la $PaCO_2$ și pH-ul local.

Maren[7,8] a raportat o inhibiție totală a AC după administrarea unei doze de ACZ mai mare de 10 mg/Kg corp.

Karnik și col.[9,10] studiind un lot de 100 de subiecți sănătoși prin examinare TCD a constatat o creștere a vitezelor medii (V_M) de DS la nivelul arterelor cerebrale medii (ACM) cu 40,1 ± 20,6% după stimulare cu ACZ (1g i.v.). Determinările s-au efectuat pe o perioadă de 30 minute la intervale de 5 minute. Toți subiecții au prezentat creșteri constante ale V_M de DS pe timpul perioadei urmărite. Într-un alt studiu pe 36 de subiecți sănătoși aceiași autori raportează o diferență semnificativă a RCV legată de sex. La femei s-au înregistrat valori mai mari comparativ cu bărbații. Astfel s-a sugerat faptul că la femei musculatura netedă vasculară este mult mai sensibilă la creșterea $PaCO_2$. Aceste rezultate sunt în concordanță cu constatările lui Vorstrup (citat de 20), care a raportat o creștere medie de 13-46% a DSC după administrarea aceleiași doze de ACZ. Autorii acestor studii susțin faptul că o doză de 14,3 mg/Kg corp i.v. produce o inhibiție totală a AC.

Piepgras,[11] într-un studiu pe 20 de subiecți sănătoși, aplicând metoda TCD și testul la ACZ, a constatat o creștere semnificativă a (V_M) de DS, după injectare de ACZ (1 g i.v.), cu efect maxim înregistrat după 5 minute și care a rămas constant timp de 30 de minute de la injectare.

Dahl și col.[5,12] au studiat relația între doza de ACZ administrată i.v. (1-1,6 g) și concentrația plasmatică necesară pentru obținerea unui efect vasodilatator maxim. Studiul a inclus 48 de subiecți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 45-74 ani. Concentrația maximă plasmatică a substanței (107,6 ± 17,7 mg/l) a fost înregistrată la 5 minute de la administrare, și a scăzut la 71,0 ± 14,7 mg/l după 25 minute Înregistrarea V_M de DS la nivelul ACM, cu TCD a evidențiat o creștere rapidă a valorilor acestora, între 6 și 10 min, de la administrarea ACZ, cu persistența constantă timp de 30 de min. La 45 de min. valorile V_M de DS au scăzut la 68% din valoarea maximă. Doze mai mari de ACZ (1,6 g) par a avea un efect vasodilatator mai puternic. Astfel, autorii acestui studiu consideră că doza de 1 gr ACZ la subiecți cu greutate mai mare de 70 kg este insuficientă pentru vasodilatație maximă.

Hauge și col.[13] au comunicat rezultatele unui studiu clinic privitor la efectul ACZ asupra DSC la bărbați. Autorii au raportat că o doză de 500 mg i.v. de ACZ, crește DSC cu 75% după 25 de min. Efectul substanței a fost detectat la 2 min. de la injectare și a scăzut la jumătate din valoarea maximă după 95 de min.

Hamann și col.[14] au studiat cursul efectului ACZ la o serie de 18 subiecți sănătoși, cu scopul de a evalua capacitatea cerebrovasculară de rezervă. Măsurătorile vitezelor de DS s-au efectuat înainte, la 15 și 20 de min. după injectarea ACZ (1 g I.V.) prin metoda TCD. Autorii au raportat un procent de creștere a V_M de DS de 62,0 ± 17,3% comparativ cu valorile bazale. Creșterea V_M în timp a fost de 3,0 ± 3,2 cm/sec.

Dallinger S. și col.[15] publică o cercetare privind efectul ACZ asupra DS din plexurile coroide la oameni. Concluziile la care au ajuns sunt că ACZ administrată în doze de 500-1000 mg i.v. are ca efect creșterea DS coroidal. Autorii acestui studiu mai susțin că după stimulare cu ACZ, creșterea vitezelor de DS în artera oftalmică (AO) este mai scăzută comparativ cu creșterea vitezelor în arterele cerebrale. Acest fenomen relevă faptul că anumite regiuni ale creierului sunt mai sensibile la inhibitorii AC comparativ cu altele. Pe baza acestui efect, testul cu ACZ poate fi util în studiul RCV în diferite tipuri de boli vasculare ale ochiului.

Studii de imagerie cerebrală funcțională (ICF) efectuate la serii de subiecți sănătoși și la pacienți la care autoreglarea circulației cerebrale era considerată normală, au demonstrat că efectul unei doze de 1 g ACZ administrată i.v, apare la 2 min după injectare, atinge o valoare maximă la 5 min, valoare care persistă mai mult de 30 min. Aceste studii iau în considerare faptul că autoreglarea circulației cerebrale era considerată normală la subiecții investigați.[3,5]

Hojer Pedersen[16] a studiat efectul unei doze de 1 g ACZ, administrată i.v. la un lot de 17 pacienți cu BCVI subacute și cronice. Măsurarea DSC-r s-a efectuat în condiții de repaus înainte de injectarea ACZ și după injectare la 20 min, folosind metoda ihalării de ^{133}Xe. Autorul acestui studiu a raportat că după injectarea unei doze de 1 g ACZ, I.V, DSC-r începe să crească într-un interval de până la 15 min, atinge o valoare maximă în cca 25 min și scade treptat la jumătate în aproximativ 95 min.

Hayashida și col.[20] au studiat efectul unei doze de 1 g ACZ, administrată i.v pe serii de pacienți cu ocluzii și /sau stenoze unilaterale ale arterei carotide interne (ACI) extracraniene. Pentru măsurarea DSC-r au folosit metoda PET. Măsurătorile au fost efectuate în stare de repaus și după injectarea ACZ la 10, 20 și 30 min. Autorii

acestui studiu au raportat efectul maxim al ACZ la 10 min după administrare I.V. Astfel s-a concluzionat că timpul de 10 min este cel mai adecvat pentru măsurarea DSC.

Ringelstein și col.[1] într-un studiu TCD pe serii de bolnavi cu ocluzie de ACI au găsit o scădere semnificativă a RCV indusă de ACZ atât pe partea ocluzionată cât și pe partea controlaterală. Analizând subgrupele de pacienți, autorul studiului a raportat o RCV mai mică la pacienții cu ocluzie simptomatică de ACI comparativ cu cei cu ocluzie asimptomatică.

Piepgras și col.[11] folosind metoda TCD și CT - ^{133}Xe, au studiat un grup de 21 de pacienți cu leziuni obstructive carotidiene și simptome de ischemie cerebrală. După stimulare cu ACZ, au constatat faptul că creșterea V_M de DS și a DSC s-au corelat semnificativ în ambele emisfere.

Karnik și col.[9,10] au selectat un grup de 14 pacienți cu ocluzii unilaterale de ACI folosind criterii clinice, angiografice și hemodinamice pentru chirurgie vasculară, bypass extracranian/intracranian (EC/IC). Hemodinamica cerebrală a fost evaluată prin metoda TCD și testul la ACZ, obținând o creștere a V_M de DS în ACM mai mică de 10% și o scădere a indicelui pulsatil (IP) pe partea afectată, ipsilaterală, ocluzivă comparativ cu partea controlaterală, unde valorile acestor parametri au fost în limite normale.

Gur și col.[17] au studiat RCV la 44 de pacienți cu stenoze de ACI > 70% prin TCD și testul la ACZ. O creștere cu 40% a V_M de DS după stimulare cu ACZ (1 g i.v.) a fost considerată normală la 23 de pacienți. RCV a fost epuizată la 21 de pacienți. Pe perioada de urmărire, la bolnavii cu RCV epuizată, rata anuală de ACVI ipsilateral a fost de 2,3% și de 7,9% pentru alte evenimente ischemice. Autorii au raportat o corelație statistic semnificativă între evenimentele ischemice cerebrale și deteriorarea RCV.

Cavestri și col.[18] au studiat asimetria interemisferică a DSC-r cu metoda ^{133}Xe la un lot de 20 de pacienți cu stenoze și ocluzii de ACI înainte și după stimularea vasodilatației cerebrale cu ACZ. Un număr de 10 pacienți au prezentat infarct cerebral (IC) confirmat prin examinare CT. Autorii acestui studiu au concluzionat că asimetria interemisferică de DSC-r, după stimulare cu ACZ, nu depinde de gradul de obstrucție a ACI sau de prezența infarctului cerebral, ci de ineficiența colateralelor cerebrale. În repaus, asimetria DSC-r este influențată mai mult de prezența ischemiei decât de ocluzia ACI.

Kuroda și col.[19], într-un studiu pe o serie de 32 de pacienți cu ocluzii de ACI, măsoară DSC-r și RCV-r prin metoda TC - ^{133}Xe, SPECT și testul la ACZ. Pe baza rezultatelor măsurătorilor, pacienții au fost împărțiți în 4 tipuri: tipul I (n = 6) au prezentat DSC-r și RCV-r normale; tipul II (n = 9) au prezentat DSC-r normal și RCV-r redusă; tipul III (n = 11) au prezentat DSC-r și RCV-r reduse; tipul IV (n = 6) au prezentat DSC-r redus și RCV-r normal. Autorii acestui studiu au raportat că pacienții cu ocluzii de ACI de tip I au reacționat bine la terapia antiagregantă plachetară, iar pe timpul tratamentului pacienții nu au prezentat nici o recurență de ACVI. Pacienții de tip II, III și IV au fost supuși tratamentului chirurgical de tip Bypass EC/IC cu tendința de îmbunătățire a DSC-r și RCV-r postoperator.

Kuwabara și col.[20], într-un studiu pe pacienți cu ocluzii de ACI, constată că efectul unei doze de ACZ, i.v apare mai târziu pe emisfera ipsilaterală ocluziei comparativ cu emisfera neafectată. Acest aspect poate fi explicat prin eliberarea lentă a substanței și un metabolism lent al glucozei (CO_2 și H_2O în cantitate redusă) pe partea ipsilaterală a ocluziei comparativ cu partea controlaterală neocluzionată.

Vorstrup și col.[20] într-un studiu pe 9 pacienți cu ocluzii de ACI, după administrarea unei de 1 g ACZ, I.V, la 20 min au înregistrat un fenomen de furt intracerebral la 2 pacienți. Măsurarea DSC-r a fost efectuată cu ^{133}Xe și SPECT. Alte studii au raportat mai rar fenomenul de furt intracerebral, iar în unele situații a fost înregistrat în faza timpurie a testului cu ACZ, de obicei în primele 5 min.[20]

În concluzie, testul cu ACZ poate fi folosit pentru evaluarea reactivității vasomotorii cerebrovasculare (RCV), atât în condiții fiziologice cât și în condiții patologice.

EVALUAREA REACTIVITĂȚII VASOMOTORII ÎN STENOZELE DE ARTERĂ CAROTIDĂ INTERNĂ

Efectul hemodinamic al stenozei de ACI este determinat de gradul stenozei, calitatea circulației colaterale și prezența vasodilatației compensatorii (autoreglarea cerebrală).

În condiții fiziologice, ACZ (1 g i.v) induce vasodilatație ce are ca efect o creștere a DSC-r. O vasodilatație preexistentă ca mecanism compensator al scăderii PPC interferează cu posibilitatea vaselor cerebrale de a se dilata ca răspuns la efectul ACZ (testul la Diamox). Astfel RCV la ACZ ne oferă informații despre mărimea vasodilatației preexistente, care la rândul ei reflectă capacitatea de rezervă a autoreglării cerebrale.[1,2,5]

RCV a fost măsurată prin TCD la serii de pacienți cu diferite grade de stenoze de ACI (60%, 70%, 80%, 90%). S-a observat o dependență clară a valorilor RCV de gradul

stenozei de ACI, în emisfera ipsilaterală stenozei. La pacienții cu stenoză de 60%, valoarea RCV era apropiată de cea normală. La stenoze de 80-90%, RCV a scăzut semnificativ în emisfera ipsilaterală comparativ cu valoarea din emisfera neafectată.[1,18]

S-a demonstrat că în anumite cazuri individuale RCV poate fi în limite normale chiar și în cazul unei ocluzii de ACI.[19,25,26]

Concluziile cercetărilor indică foarte clar că gradul de stenoză sau ocluzie în sine nu permite prognosticul impactului acestuia asupra DSC într-un caz individual. Motivul acestor diferențe interindividuale ale presiunii de perfuzie este variabilitatea configurației PW. O leziune ocluzivă extracraniană semnificativă hemodinamic este doar una din cel puțin două posibilități de producere a unei căderi critice de PPC.[1,21,22]

EVALUAREA REACTIVITĂȚII VASOMOTORII ÎNAINTE ȘI DUPĂ ENDARTERECTOMIA CAROTIDIANĂ

La pacienți cu ocluzie sau stenoză de ACI, o RCV scăzută sau absentă este un parametru ce indică o capacitate hemodinamică compromisă. Acești pacienți prezintă un risc crescut (28-36%) de a dezvolta ulterior un ACVI. Recunoașterea precoce a acestei entități este esențială, deoarece o abordare terapeutică intempestivă, cu medicație antihipertensivă, la această categorie de pacienți poate duce la agravarea evoluției ACVI.

Stenoza carotidiană aterosclerotică asimptomatică sau cu implicații neurologice (AIT, ACVI constituit, ischemie cerebrală cronică) reprezintă o problemă de actualitate privind atitudinea terapeutică. Opțiunea pentru un tratament conservator sau pentru intervenția chirurgicală, poate fi uneori dificilă pentru medic.

Endarterectomia carotidiană (EC) se efectuează pentru a preveni ACVI prin mecanism embolic, cauzat de leziunile stenotice ale ACI ipsilaterale. La pacienții simptomatici, riscul pentru un ACVI ulterior este 12-13% după primul an și 30-35% după 5 ani. Pentru stenozele 70%, EC aduce un beneficiu net cu reducerea riscului de 17%.[1,10,11,12]

Unele studii au demonstrat că pacienții cu stenoză unilaterală severă de ACI și RCV scăzută au prezentat după EC o creștere a RCV în ambele emisfere. Alte studii raportează că EC îmbunătățește PPC, într-un număr mic de cazuri, chiar și în leziunile stenotice de grad mare al ACI (80%). Acest fapt demonstrează rolul predominant al EC ca procedură chirurgicală în înlăturarea surselor de emboli, decât în îmbunătățirea DSC. Oricum, în unele cazuri EC aduce și beneficii hemodinamice pacientului. Cu toate că RCV are o relevanță clinică majoră, aceasta necesită studii prospective pe termen lung, pentru a evalua riscul unor leziuni cerebrale ischemice la pacienți cu reduceri critice ale RCV. Dacă aceste studii vor demonstra că pacienții cu o compromitere hemodinamică severă prezintă un risc mai crescut de apariție a unor evenimente ulterioare ischemice față de pacienții cu aceeași alterare severă de ACI, dar compensată hemodinamic, impactul indicației oricărui tip de intervenție chirurgicală profilactică de reconstrucție vasculară va deveni considerabil.[17,21,24]

EVALUAREA REACTIVITĂȚII VASOMOTORII PE TERMEN LUNG ÎN LEZIUNILE OCLUZIVE EXTRACRANIENE

Studii efectuate la serii de pacienți cu ocluzii de ACI, pe perioade lungi de timp (luni sau ani), cu sau fără RCV scăzută, au relevat o îmbunătățire gradată și globală a RCV de-a lungul perioadei de studiu. Această tendință a fost mult mai pronunțată la acei pacienți la care valorile inițiale ale RCV au fost scăzute. Doar câteva studii au raportat cazuri individuale cu persistența în timp a unei RCV scăzute sau chiar scăderea în continuare a acesteia. Explicațiile asupra acestor constatări sunt următoarele: a) în majoritatea cazurilor îmbunătățirea gradată a patului vascular colateral are loc fie prin augmentarea colateralelor naturale activate inițial (segmente ale PW, AO, anastamozele leptomeningiale), fie recrutarea adițională și succesivă a unor canale colaterale mai puțin importante, de exemplu rețeaua arterială cu originea în arterele meningiale; b) în cazurile rare în care nu s-a observat îmbunătățirea RCV de-a lungul timpului, aceste mecanisme adiționale auxiliare au fost deja epuizate; c) presupunerea că la pacienții cu o scădere progresivă în timp a RCV apar procese ocluzive adiționale pe căile colaterale, ceea ce duce la creșterea compromiterii hemodinamice. Chiar dacă aceste constatări sunt adevărate, oricum rămân încă de demonstrat.[1,16,17,18,19,21,25,26]

IMPACTUL REOLOGIEI SANGUINE ASUPRA REACTIVITĂȚII VASOMOTORII CEREBRALE

Este încă discutabil dacă proprietățile hemoreologice și hematologice ale sângelui influențează RCV.[1,21]

Experiențele efectuate de Rosenblum și Asofski[23] pe șobolani macroglobulinemici au arătat că arteriolele cerebrale ale acestor animale sunt mai puțin receptive la stimuli vasoconstrictori.

Muizelaar și col.[1] au demonstrat prin experiențe pe modele animale că modificările vâscozității sanguine rezultă în contextul unei

ajustări compensatorii a diametrului vascular, dar că această ajustare nu apare dacă autoreglarea dependentă de presiune este deficientă. Oricum, încă lipsește dovada directă a unei interacțiuni între hemoreologie și RCV.

Ringelstein și col.[1] au demonstrat influența hipervâscozității sanguine asupra RVM pe două modele clinice. Primul a fost un pacient care a prezentat un sindrom de hipervâscozitate în cadrul unei suferințe hematologice de tip macroglobulinemie Waldenström. Înainte de tratament, acesta a prezentat valori crescute ale vâscozității plasmei și o RCV mult redusă în comparație cu valorile normale. În urma tratamentului prin plasmafereză au constatat o reducere a vâscozității plasmei și o creștere a RVM. Al doilea model clinic de testare a influenței hipervâscozității asupra RVM a fost format din 12 pacienți suferind de encefalopatie aterosclerotică subcorticală. Acest tip de microangiopatie cerebrală este caracterizată prin infarcte lacunare și leucoencefalopatie ischemică la examinarea CT, în paralel cu o demență de tip subcortical. Acești pacienți sunt cunoscuți ca având o vâscozitate plasmatică mult mărită datorită creșterii fibrinogenului. Hipervâscozitatea a fost tratată prin administrarea subcutanată de ancrod. Și acești pacienți au prezentat o creștere semnificativă a valorilor RCV după tratament.

În urma acestor studii autorii au concluzionat că scăderea vâscozității sângelui duce la ameliorarea perfuziei cerebrale.[29]

MĂSURAREA REACTIVITĂȚII VASOMOTORII CEREBRALE PRIN TCD ȘI TESTUL CU ACETAZOLAMIDĂ (DIAMOX®) COMPARATIV CU TESTUL LA BIOXID DE CARBON (CO_2)

RCV poate fi evaluată prin TCD și testul la CO_2 sau stimulare cu ACZ. Ambele tehnici sunt comparabile în ceea ce privește potențialul lor de a identifica pacienții cu PPC redusă semnificativ. Acest fapt este dovedit mai mult la pacienții cu leziuni ocluzive extracraniene, pe când pacienții suferind de alte tipuri de BCV cu afectarea RCV necesită mai multe investigații. A fost enunțată ipoteza că ar fi necesare mai multe tehnici de investigație și pentru diferențierea între subgrupele de pacienți cu diferite grade de ocluzie extracraniană.[1,27]

Compararea directă a valorilor RCV obținute printr-o stimulare cu CO_2 (hipo și hipercapnie) și ACZ au evidențiat o corelație liniară semnificativă. Ambele metode, atât cea cu CO_2 cât și stimularea cu ACZ, au demonstrat diferențe semnificative între subgrupele de pacienți, cea cu ACZ fiind mult superioară. ACZ nu poate însă furniza date asupra capacității vasoconstrictorii a arteriolelor cerebrale, care prezintă totuși un interes particular în anumite stări clinice.[1,28]

În practica clinică testul la CO_2 are însă anumite dezavantaje. Pacienții cu boli cronice pulmonare nu pot fi testați în mod corect. Pacienții cu boli severe în stadiu acut sau cei cu boli coronariene și/sau insuficiență cardiacă congestivă, nu suportă regimul fizic al hiperventilației.

În concluzie, evaluarea RCV cu ajutorul TCD și testul la ACZ s-a dovedit a fi mai utilă decât cu CO_2 atât pentru practica clinică, cât și pentru cercetările fiziopatologice în domeniul ACVI și al altor tipuri de afecțiuni cerebrovasculare.

BIBLIOGRAFIE

1 Aaslid R - *Physiological testing of vasomotor reserve in: Newel DW*, Aaslid R - Transcranial Doppler Raven Press, New York 1992:83-99

2 Pavics L, Grunwald F, Barzo P et al - *Evaluation of cerebral vasoreactivity by SPECT and transcranial Doppler sonography using the acetazolamide test.* Nuklearmedizin 1994; 33:239-243

3 Dahl A, Russel D, Rootwelt C et al - *Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial Doppler an regional cerebral blood flow measurements. Dose, serum concentration and time course of the respouse to acetazolamide.* Stroke 1995; 26:2302-2306

4 Popa C - *Neurologie.* Edit National, Bucuresti 1997:319-390

5 Dahl A, Russel D, Nyberg-Hansen R et al - *Cerebral vasoreactivity in unilateral carotid artery disease. A comparison of blood flow velocity and regional cerebral blood flow measurements.* Stroke 1994; 25:621-626

6 Puscas I - *Anhidraza carbonica si modularea proceselor fiziologice si patologice in organism. Activatorii si inhibitorii enzimei.* Ed Helicon, Timisoara 1994:261-270

7 Maren Th - *Use of inhibitors in physiological studies of carbonic anhydrase.* Am J Physiol 1977; 232:291-297

8 Maren Th - *Carbonic anhydrase: chemistry, physiology and inhibition.* Physiol Rev 1967; 47:595-781

9 Karnik R, Valentin A, Winkler WB et al - *Sex-related differences in acetazolamide-induced cerebral vasomotor reactivity.* Stroke 1996; 27:56-58

10 Karnik R, Valentin A, Ammerer HP et al - *Evaluation of vasomotor reactivity by transcranial Doppler and acetazolamide test before and after extracranial-intracranial bypass in patients with internal carotid artery occlusion.* Stroke 1992; 23:812-817

11 Piepgras A, Schmiedeck P, Leinsinger G et al - *A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide.* Stroke 1990; 21:1306-1311

12 Dahl A, Lindegaard KF, Russel D et al - *A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity.* Stroke 1992; 23:15-19

13 Hauge A, Nicolaysen G, Thoresen M - *Acute effects of acetazolamide on cerebral blood flow in man.* Acta Phisiol Scand 1983; 117:233-239

14 Hamann GF, Stoll M, Jost V et al - *Time course of acetazolamide effect in normal persons.* J Neuroimaging 1996; 6:21-31

15 Dallinger S, Bobr B, Findl O et al - *Effects of acetazolamide on choroidal blood flow.* Stroke 1998; 29:997-1001
16 Hojer Pedersen E - *Effect of acetazolamide on cerebral blood flow in subacute and chronic cerebrovascular disease.* Stroke 1987; 18:887-891
17 Gur AY, Bova I, Bornstein NM - *Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients?* Stroke 1996; 27:2188-2190
18 Cavestri R, Radice L, Ferrarini F et al - *CBF side-to-side asymmetries in stenosis-occlusion of internal carotid artery.Relevance of CT findings and collateral supply.* Ital J Neurol Sci 1991; 12:383-388
19 Kuroda S, Kamiyama H, Abe H et al - *Acetazolamide test in detecting reduced cerebral perfusion reserve and predicting long-term prognosis in patients with internal carotid artery occlusion.* Neurosurgery 1993; 32:912-919
20 Kuwabara Y, Ichiya Y, Sasaki M, et al - *Time dependency of the acetazolamide effect on cerebral hemodynamics in patients with chronic occlusive cerebral arteries. Early Steal Phenomenon demonstrated by [15 O] H2O position emissi on tomography*, Stroke 1995; 26:1825-1829
21 Comes L - *Accidentul vascular ischemic.Profilaxie si tratament medical. Actualitati si controverse.* Ed Dacia Cluj-Napoca, 1996:273-281
22 Silvestrini M,Troisi E,Matteis M et al - *Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis.* Stroke 1995; 27:1970-1973
23 Rosenblum WI, Asofski RM - *Malfunction of the cerebral microcirculation in macroglobulinemic mice:relationship of increased blood viscosity.* Arch Neurol 1968; 18:151-159
24 Barzo P, Voros E, Bodosi M - *Use of trancranial Doppler sonography and acetazolamide test to demonstrate changes in cerebrovascular reserve capacity following carotid enderterectomy.* Eur J Vasc Endovasc Surg 1996; 11:83-89
25 Chimowitz MI, Furlan AJ, Jones SC et al - *Transcranial Doppler assessment of cerebral perfusion reserve in patints with carotid occlusive disease and no evidence of cerebral infarction.* Neurology 1993; 43:353-357
26 Widder B, Kleiser B, Krapf H - *Course of cerebrovascular reactivity in patints with carotid artery occlusions.* Stroke 1994; 25:1963-1967
27 Ringelstein EB, Vaneyck S, Mertens I - *Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimul:Comparison of CO_2 to acetazolamide.* J Cereb Blood Flow Metab, 1992; 12:162-168
28 Ringelstein EB, van Eyck S, Mertens I - *Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli:comparison of CO_2 with acetazolamide.* Stroke 1988; 19:963-969
29 Ringelstein EB, Maukner A, Schneider R et al - *Effects of enzymatic blood defibrination in subcortical arteriosclerotic encephalopathy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51:1051-1057

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Greşeli de tehnică operatorie şi complicaţii ale osteosintezei Ender în fracturile masivului trohanterian

Nagy Örs[1], Tiberiu Sorin Pop[1], Balint Andor[1], Tiberiu Bățagă[1], Mircea Stoica[1], Ileana Laszlo[2], Kovacs Attila[3], Ovidiu Russu[3]

Literatura de specialitate reflectă în mod contradictoriu eficacitatea osteosintezei cu tije elastice Ender în fracturile masivului trohanterian. De aceea, considerăm că acest tip de intervenţie care este utilizată pe scară largă în cazul pacienţilor vârstnici, necesită o evaluare reală şi obiectivă privind indicaţiile şi rezultatele postoperatorii. În lucrarea de faţă analizăm în mod critic şi autocritic acele greşeli de tehnică chirurgicală care stau la baza celor mai frecvente complicaţii postoperatorii. În plus, evaluăm importanţa acestor complicaţii în problematica reabilitării bolnavilor, căutând modalităţile de a le evita în practica curentă şi încercăm să stabilim dacă frecvenţa acestora nu depăşeşte avantajele metodei, ceea ce ar impune o restrângere a indicaţiilor ei, astăzi foarte extinse la noi în ţară.

Cuvinte cheie: fracturi pertrohanteriene, osteosinteză cu tije Ender

In the literature the effectiveness of Ender nailing in the treatment of pertrochanteric fracture is reflected in a contradictory way. Therefore we do consider that this type of intervention widely used in elderly patients needs a real and objective evaluation regarding its indications and postoperative results. In this paper we analyse in a critical and autocritical manner those technical mistakes which are at the origin of most postoperative complications. We also evaluate their importance in patients' rehabilitation, we look for possibilities of avoiding these complications in every day practice and we try to establish if their frequence is higher than the advantages, of the method which would impose a restraint of indications extensively used today in our country.

Key words: *pertrochanteric fractures, osteosynthesis, Ender nailing*

În tratamentul chirurgical al fracturilor pertrohanteriene prima încercare de osteosinteză centromedulară aparţine reputatului chirurg-ortoped Küntscher în 1966. Rigiditatea tijei folosite, dificultăţile tehnice intraoperatorii şi instabilitatea rotatorie restantă, au făcut ca metoda să fie rapid abandonată.

Această idee a fost însă reluată cu succes de J. Ender şi R. Simon-Weidner[1] care în 1969 au introdus o metodă mult mai eficientă, folosită şi astăzi cu rezultate bune. Tijele originale erau elastice, cu diametru de 4,5 mm, care printr-o tehnică chirurgicală mult simplificată puteau fi introduse centromedular prin condilul femural intern.[2]

Operaţia – cu binecunoscutele ei avantaje – este relativ simplă şi puţin agresivă; efectuată fără deschiderea focarului de fractură şi fără o pierdere importantă de sânge, permite obţinerea unui montaj stabil şi solid, mersul cu sprijin pe membrul inferior fiind posibil în prima săptămână de la operaţie. De asemenea, mobilizarea genunchiului poate începe rapid şi fără durere excesivă; Ender (1970)[2] spunea că *„intervenţia este rapidă, puţin şocantă, cu focar închis...osteosinteza rămâne stabilă chiar şi în cazul fracturilor complexe, în special ale pilierului intern...ea permite încărcarea efectivă precoce"*.

În acest timp tehnica propusă de Ender devine metoda chirurgicală preferată de majoritatea ortopezilor, cu indicaţie majoră în fracturile pertrohanteriene şi chiar subtrohanteriene şi trohantero-diafizare la vârstnici.[1,2,3] După introducerea metodei la noi în ţară de către A. Firică[4], osteosinteza elastică s-a răspândit rapid, indicaţiile fiind extinse cu mult peste cele clasice.

În zilele noastre – când aceste intervenţii sunt efectuate în serie – metoda nu pare să fie lipsită de multe semne de întrebare şi în special de riscul

[1]Clinica de Ortopedie şi Traumatologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş
[2]Academia de Ştiinţe Medicale Târgu-Mureş
[3]Clinica de Ortopedie şi Traumatologie, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureş
Primit la redacţie:07.12.1998
Adresa pentru corespondenţă: Nagy Örs, Clinica Ortopedie-Traumatologie, str. Mihai Viteazu nr. 31, Târgu - Mureş

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ GEORGE EMIL PALADE

complicațiilor postoperatorii imediate și tardive. Totodată au apărut noi metode de osteosinteză fermă (D.H.S. și tijele Gamma) cu indicație terapeutică preponderent la tineri.

De aceea, considerăm că este utilă reevaluarea într-o manieră obiectivă a indicațiilor, rezultatelor și riscului complicațiilor osteosintezei Ender și de asemenea este important de stabilit dacă importanța și frecvența acestora nu depășește avantajele metodei, ceea ce ar impune o restrângere a indicațiilor ei, astăzi foarte extinse la noi în țară.

ERORI DE MANEVRE ȘI TEHNICI ORTOPEDICO-CHIRURGICALE

1. Repoziția

Dintre complicațiile tardive, varusul și consolidarea în rotație externă se poate pune pe seama unei reduceri incorecte și insuficiente. Repoziția anatomică a unei fracturi pertrohanteriene este necesară și indicată numai în fracturile stabile cu păstrarea integrității peretelui osos medial. În cazul fracturilor instabile, hipercorecția în valgus și osteosinteza în această poziție, permite prevenirea varusului postoperator și totodată stabilizarea secundară a focarului de fractură.[5,6,7,8,9]

O altă greșeală des invocată este osteosinteza efectuată după o repoziție greșită în rotație externă exagerată, având la bază acțiunea unor forțe de torsiune nedorite. În asemenea cazuri de instabilitate - prin tasarea peretelui posterior - imaginea Rtg Tv de control oferă o falsă impresie a reducerii; astfel, consolidarea în rotație externă este inevitabilă, iar dificultățile locomotorii postoperatorii sunt evidente.

2. Lungimea tijelor folosite

Tija prea scurtă, sau din contra prea lungă, poate fi cauza unor complicații nedorite. La aprecierea dimensiunii corecte a tijelor trebuie să avem în vedere faptul că în timpul modelării, înainte de introducerea în canalul femural, acestea suferă o scurtare relativă de aproximativ 1,5-2 cm. Cel mai important este determinarea corectă a lungimii tijei amplasate cranio-lateral, pentru că aceasta parcurge cea mai lungă distanță, iar scurtarea relativă este cea mai frecventă, dând posibilitatea apariției fenomenului de migrare.

Tijele exagerat de lungi pot perfora capul femural realizând uneori o adevărată „artrodeză".[6,8]

3. Modelarea tijelor

Succesul unei osteosinteze Ender în fracturile masivului trohanterian depinde foarte mult de modelarea corectă a tijelor în două planuri, ținând cont totodată de anteversia fiziologică a colului femural. În caz contrar (modelarea într-un singur plan), osteosinteza se poate efectua numai în rotație externă, tijele elastice fiind supuse unor forțe de torsiune ce pot determina fracturi parcelare la nivelul locului de implantare, iar migrarea acestora este aproape sigură.[1,2,10]

De asemenea, trebuie evitată modelarea extremității proximale a tijei corespunzător unui unghi cervico-diafizar prea mic, deoarece aceasta predispune la fracturi parcelare ale condilului femural intern, perforări ale diafizei sau, și mai grav, fracturi complete ale diafizei femurale.

4. Calitatea tijelor folosite

Cea mai importantă caracteristică a unei tije adecvate este elasticitatea ei. În absența acesteia, în momentul osteosintezei tijele devin drepte urmând traiecte nedorite și nefiziologice din punct de vedere biomecanic. Este de preferat a nu se utiliza aceeași tijă de mai multe ori, deoarece este binecunoscut faptul că se instalează fenomenul de „oboseală" ce poate duce la ruptura tijei.

Un alt aspect foarte important este reprezentat de geometria extremității distale a tijei. Tipurile mai noi, cu extremitatea plată și perforată, prezintă o serie de avantaje: blocare sau fixare cu ajutorul unui șurub, amplasare optimă supracondilian, iar în cazul migrării irită mai puțin părțile moi. Modelele clasice cu capătul încurbat, oferă o stabilitate superioară, însă în cazul migrării irită mai mult părțile moi.[1,2]

5. Numărul tijelor folosite

În măsura posibilităților se introduc atâtea tije care pot umple în mod eficient canalul medular, dând astfel o stabilitate bună focarului de fractură. Nu este de preferat să forțăm introducerea mai multor tije când nu ne permite canalul, deoarece în asemenea cazuri crește riscul perforărilor corticale și chiar al fracturilor.

6. Alegerea locului de introducere al tijelor

Un element de maximă importanță din punct de vedere al stabilității distale a tijelor este alegerea corectă a locului de implantare și realizarea unei „ferestre osoase" de mărime și formă corespunzătoare.

Locul ideal este porțiunea epi-metafizară distală și medială a femurului, la 3-4 cm proximal de epicondilul medial; exact la mijlocul segmentului se efectuează o fereastră de 12x15 mm, având grijă să menajăm formațiunile vasculare de la acest nivel (ramuri din a. genus superior medialis).[1,2,5,6]

Fracturile parcelare, fragmentările corticalei din jurul ferestrei osoase au întotdeauna cauze evidente: plasarea prea distal sau proximal a ferestrei osoase, forma și mărimea necorespunzătoare a acesteia. La bolnavii cu osteoporoză avansată efectuarea unor manevre inadecvate sau greșelile de tehnică mai sus amintite pot duce la apariția fracturilor

supracondiliene de femur.

7. Poziţia corectă a tijelor în segmentul proximal femural

O condiţie esenţială a stabilităţii montajului o reprezintă poziţia tijelor în segmentul trohantero-cervico-diafizar. Ideal ar fi ca tijele să fie dispuse în „evantai" la o distanţă de 0,5-1 cm de zona subcondrală a capului femural, urmând direcţia trabeculelor de susţinere. Totodată acestea trebuie să evite zona osteoporotică supero-externă a capului femural unde poate fi lezat punctul Claffey, leziune ce poate duce la necroza capului femural.[5]

8. Inclavarea capătului distal al tijei în condilul femural

În asemenea cazuri, prin lipsa punctului de sprijin distal se pierde caracterul de elasticitate a tijelor, iar într-un condil femural osteoporotic apar mişcări de pendulare. Astfel, migrarea intramedulară a tijelor şi pericolul redislocării în varus este foarte mare.[9]

9. Mărimea canalului femural, diformităţile diafizei, coxartroza asociată

În canalul femural larg, introducerea mai multor tije elastice poate preveni migrarea acestora. Când canalul este strâmt, tijele femurale au tendinţa de a se situa lateral în cap, iar pericolul perforării acestuia este greu de evitat. În asemenea cazuri, respectiv în diformităţile evidente ale diafizei femurale, este de preferat alegerea altei metode de osteosinteză.

Capul femural deformat, condensat, cu necroză osoasă extinsă în cazul diferitelor coxartroze, nu permite o amplasare stabilă şi corectă a tijelor. Stabilitatea osteosintezei Ender în cazurile de coxartroză avansată asociată este mult inferioară.[11]

10. Evaluarea corectă a stabilităţii montajului

Fractura pertrohanteriană poate fi considerată stabilă dacă integritatea peretelui medial şi posterior este păstrată. Deteriorarea mecanică a montajului este legată de importanţa cominuţiei, dar uneori şi de defecte de indicaţie, de tehnică şi mai ales de lipsa elasticităţii materialului disponibil. Tehnica devine şi ea mai laborioasă în cazurile cu cominuţie marcată şi deplasare importantă.[12,13]

În vederea evaluării unei osteosinteze stabile trebuie să luăm în considerare aspectul radiologic al poziţiei tijelor proximal şi distal din două incidenţe.

Luând în considerare cele de mai sus putem opta spre o decizie corectă în ceea ce priveşte stabilitatea montajului, respectiv momentul optim de încărcare al membrului inferior operat.

COMPLICAŢIILE LOCALE

1. Perforarea capului şi colului femural

Perforarea capului femural poate surveni atât intraoperator cât şi în timpul mobilizării bolnavului. Dacă în timpul intervenţiei chirurgicale tija perforează capul, nu este de ajuns retragerea acesteia cu câţiva mm, ci trebuie reintrodusă într-o nouă poziţie. Perforarea capului femural (în timpul mobilizării bolnavului) este cauzată în primul rând de o tijă supradimensionată sau blocarea extremităţii distale a acesteia în masivul condilian femural. De asemenea, fixarea tijelor inferior prin diferitele metode propuse (Kempf, Trojan, Firică, Y de la Caffinière) expune la migrarea superioară cu perforarea capului şi chiar a cotilului.[9,12,13]

Tijele relativ scurte, mai ales la persoanele cu osteoporoză, pot perfora colul femural, ceea ce predispune la redislocarea în varus a fracturii.

2. Migrarea tijelor

Migrarea inferioară a tijelor reprezintă incidentul cel mai frecvent. Fără importanţă uneori, el poate deveni jenant, riscul perforării cutanate cu sepsis secundar, al redorii de genunchi, al deteriorării montajului fiind real.

În cazul osteosintezei elastice Ender este valabilă teoria osteosintezei „prin alunecare", ceea ce înseamnă de fapt o mişcare sinergică a fragmentelor osoase şi a materialelor de osteosinteză implantate până în momentul vindecării focarului de fractură. Tijele joacă un rol de ghid pentru fractura care îşi realizează propria stabilitate telescopându-se sub efectul contracţiei musculare şi mai ales al sprijinului precoce. Aceasta expune la migrarea tijelor, mai frecvent inferior, mai rar superior.[5,6,13]

În consecinţă, migrarea cu câţiva mm a capătului distal al tijei folosite o putem considera ca fiind „fiziologică", ceea ce în marea majoritate a cazurilor nu provoacă complicaţii. Când însă gonalgia este persistentă şi supărătoare din cauza tijelor migrate, recurgem la rebaterea acestora, introducând în anumite cazuri şi un şurub special de blocaj. Acest blocaj elimină migrarea tijelor, ameliorează stabilitatea montajului, evită dislocarea în rotaţie externă a membrului inferior.[9]

Dacă radiologic se constată formarea calusului putem recurge la îndepărtarea materialului de osteosinteză. Tijele bine tolerate pot fi lăsate în femur definitiv, mai ales la vârstnici, în plus ele contribuind la mărirea rezistenţei osoase. Folosind o tehnică chirurgicală corectă şi tije elastice de calitate, migrarea acestora poate fi evitată. De aceea, considerăm că blocarea sau inclavarea forţată în condilul femural al capătului distal al tijelor este un gest inutil, chiar dăunător.

3. Rotaţia externă

Pe lângă migrarea tijelor, rotaţia externă a membrului inferior operat este cea mai frecventă complicaţie semnalată, care se poate datora unei

greșeli de repoziție sau unei osteosinteze instabile. Stabilizarea focarului de fractură prin telescoparea lui duce la apariția scurtării care, frecvent, din cauza cominuției posterioare, se însoțește de o rotație externă. Nici încurbarea tijelor în plan sagital, pentru a respecta anteversia colului femural și curbura diafizei, nu împiedică întotdeauna apariția unei rotații externe importante.

Rata rotației externe, ca și complicație postoperatorie, este raportată între 20-30% în literatura de specialitate,[4,5,7,12,13,14] după unii autori depășind chiar 50%.[15] În marea majoritate a cazurilor însă avem de-a face cu o rotație externă de 15-20, care este de obicei bine tolerată mai ales de vârstnici, dacă nu este asociată cu o altă complicație. Rotația externă mai mare de 20 determină apariția tulburărilor de locomoție, gonalgiei și coxalgiei secundare. De aceea, la cei cu vârste relativ tinere se indică efectuarea osteotomiei de corecție (derotare) intertrohanteriene.[14]

4. Redislocarea în varus

Succesul unei osteosinteze în fracturile pertrohanteriene depinde de gradul în care forțele de varizare care acționează la acest nivel sunt neutralizate.

Osteosinteza Ender din punct de vedere mecanic corespunde acestui deziderat, însă după o osteosinteză instabilă, redislocarea în varus este inevitabilă. Imediat postoperator apariția unui varus accentuat necesită reluarea osteosintezei, alegându-se de această dată o altă metodă ce conferă o stabilitate mai bună (lamă placă A.O., D.H.S., cuie Gamma). După consolidarea fracturii, varusul restant se poate corecta de la caz la caz. O scurtare mai mare de 2-3 cm a membrului inferior operat cu insuficiența musculaturii pelvitrohanteriene (semn Trendelenburg pozitiv) constituie o indicație a osteotomiei intertrohanteriene de corecție și stabilizare prin osteosinteză fermă.[14]

5. Gonalgia postoperatorie

După osteosinteza Ender, gonalgia poate să apară destul de frecvent, de cele mai multe ori durerea fiind datorată migrării capătului distal al tijei și iritării țesuturilor moi periarticulare. Redoarea de genunchi apare relativ frecvent și se datorește de cele mai multe ori jenei provocate de migrarea tijelor.

Tijele introduse prea anterior pot să alunece în articulația femuro-patelară cu compromiterea suprafețelor articulare și apariția durerii, reacției sinoviale și redorii articulare. Leziunea ligamentului colateral intern în momentul introducerii tijelor poate determina de asemenea apariția durerii și/sau instabilitatea genunchiului. Rareori, poate fi lezat nervul safen, cu nevralgie, hipo- și anestezie consecutivă (sindrom de nerv safen).

Marea majoritate a gonalgiilor postoperatorii se rezolvă după extragerea materialului de osteosinteză.[5]

6. Infecția

Sepsisul survine relativ rar și cel mai frecvent rămâne localizat la locul de intrare al tijelor. El impune ablația materialului de osteosinteză înainte de obținerea consolidării și compromite reducerea, ca și principiul mobilizării precoce al pacientului.

În literatura de specialitate procentul complicațiilor septice este redat ca fiind între 1,5-3,9%.[5,12,15] Infecțiile profunde care se complică și cu flegmon al canalului medular (pandiafizită) sunt extrem de rare, însă foarte severe.

CONCLUZII

Osteosinteza cu tije elastice Ender este metoda de elecție în cazul fracturilor stabile ale masivului trohanterian la vârstnici. Această atitudine poate fi adoptată și în cazul fracturilor pertrohanteriene stabile la tineri cu politraumatisme.

Osteosinteza cu lamă placă A.O., D.H.S. sau tije Gamma este metoda preferată în fracturile pertrohanteriene instabile și chiar în cele stabile la tineri.

Cunoscând bine indicațiile chirurgicale ale osteosintezei cu tije elastice Ender în fracturile pertrohanteriene și aplicând corect tehnica chirurgicală, putem evita majoritatea complicațiilor postoperatorii imediate și tardive.

BIBLIOGRAFIE

1 Ender J, Simon-Weidner R – *Die Fixierung der Bruche des Trochantermassives mit elastischen Rundnägeln.* Aktuel Chir, 1974; 9:71-74

2 Ender J – *Per und subtrochantäre Oberschenkelbrüche.* – Hufte Unfallheilkd, 1970; 102:2-7

3 Ender HG – *Behandlung per- und subtrochantärer Brüche mit Federnägeln.* Verlag F Sailer, Wien, 1975

4 Firica A – *Elastic intramedullary osteosynthesis for the treatment of metaphysodiaphysease non-union of the femur and tibia.* La Chirurgie Degli Organi di Movimento, 1991

5 Antonescu D, Cristea St, Stoica C, Ursu T, Bălăeț A, Bănacu L – *Mai este astăzi indicată osteosinteza fracturilor pertrohanteriene cu tije elastice Ender?* Revista de Ortopedie și Traumatologie, 1994; 4:133-136

6 Beltran JE – *Condylocephalic nail in pertrochanteric fractures of the neck of the femur.* J Bone Joint Surg, 1972; 54-B:748-750

7 Raugstad TS, Molster A, Haukeland W, Hestenes O, Olerud S – *Treatment of pertrochanteric and subtrochanteric fractures of the femuur by the Ender method.* Clin Orthop, 1979; 138:23-28

8 Russin LA, Sonni A – *Treatment of intertrochanteric and subtrochanteric fractures with Ender's intramedullary rods.* Clin Orthop, 1980; 148:202-207

9 Kempf I, Briot B, Jager JH – *Valeur de la valgisation pour la mise en charge précoce des fractures trochantériennes du veillard.* Rev Chir Orthop, 1975; 61:311-321

10 Harper MC, Walsh T – *Ender nailing for pertrochanteric fractures of the femur: an analysis, indications, factors related to mechanical failure, and postoperative results.* J Bone Joint Surg, 1985; 67-A:79-88

11 Pelzl H – *Versorgung per- und subtrochantärer Oberschenkelfrakturen bei gleichzeitig vorliegender Coxarthrose.* Aktuelle Traumatologie, 1983; 4:160-163

12 Kaplony Gy, Melley A, Farkas T – *Sources of error and complications in Ender nailing of pertrochanteric fractures.* Magyar Traumatológia, 1987; 30:145-155

13 Levy RN, Siegel M, Sedlin EO – *Assesment of operative complications of thonsand Ender's nailing.* J Bone Joint Surg, 1993; 75-A:66-68

14 Hierholzer G, Müller KH – *Korrekturosteotomien nach Traumen an der unteren Extremität.* Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New-York, 1984:72-80

15 Pommer G – *Arterial injury associated to a pertrochanteric fracture and causing diagnostical problem.* Acta Orthop Scand, 1997; 68:53-58

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Borrelioza (boala Lyme)

Ion Pascu[1], Rodica Bălașa[1], Rodica Pascu[2], Maria Șoaita[1]

Borrelioza (BR) este o boală infecțioasă determinată de o spirochetă (Borrelia Burgdorferi - BB) și transmisă prin mușcătură de căpușă. Considerată ca o afecțiune multisistemică, BR se caracterizează clinic prin semne cutanate, articulare, neurologice și cardiace. Afectarea sistemului nervos este cea mai frecventă și mai gravă, motiv pentru care se poate defini cadrul nozologic de neuroborrelioză. BB este transmisă de mușcăturile unor căpușe din grupul Ixodes. Căpușele au fost găsite la cel puțin 30 de tipuri de animale și la 49 de specii de păsări. După o incubație de 3-32 zile vom avea faza primară a infecției (stadiul I de eritem migrator), apoi BB se răspândește și realizează faza secundară (stadiul II de infecție diseminată), pentru ca în faza terțiară (stadiul III de infecție persistentă) să se cantoneze în diferite organe și sisteme. Afectarea sistemului nervos periferic este mai frecventă decât cea a sistemului nervos central, însă nu sunt rare cazurile de afectare concomitentă a celor două sisteme nervoase, inclusiv a meningelor Neuroborrelioza a fost descrisă la 15-20% din pacienții cu BR Cu toate că se folosesc un număr important de metode de laborator (hemaglutinarea, imunofluorescența indirectă, ELISA, immunoblot, PCR) pentru diagnostic, rezultatele continuă să fie divergente. BB este sensibilă la penicilină G, doxicilină, amoxicilină și ceftriaxonă.

Cuvinte cheie: borrelioza, boala Lyme, neuroborrelioza

Borreliosis (BR) is a infectious disease caused by the tick-borne spirochete (Borrelia burgdorferi - BB). Considered as a multisistemic diseases, BR is clinical characterized by dermatologic, arthritic, neurologic and cardiac signs. Involvement of nervous system is the most frequent and the most serious, and this is the reason that we can definite the neurogical frame of neuroborreliosis. BB is transmited by the ticks from Ixodes group. The ticks have been found out in at least 30 types of animals and in 49 species of birds. After a 3-32 days incubation will be early phase of infection (I stage of erythema migrans), then BB spread and achieve second phase (II stage of disseminated infection), and third phase (III stage of persistent infection) localised in different organs and systems. Lesions of the pheripherial nervous system is more frequent than the lesions of the central nervous system, but there are not rare cases with both systems involvment, inclusive meninges. Neuroborreliosis have been described in 15-20% of patients with BR. In this moment there are used an important number of laboratory methods (hemoglutination, indirect immunofluorescence, ELISA, immunoblot, PCR) for diagnosis, but the results continued to be divergent. BB is sensitive to penicillin G, doxycyline, amoxicilin and ceftriaxone.

***Key words:** borreliosis, Lyme disease, neuroborreliosis*

Borrelioza este o boală infecțioasă determinată de o spirochetă și transmisă prin mușcătură de căpușă. Considerată ca o afecțiune multisistemică, borrelioza se manifestă clinic mai ales prin semne cutanate, neurologice, articulare și cardiace. Afectarea sistemului nervos este cea mai frecventă și cea mai gravă, motiv pentru care se poate defini cadrul nozologic de neuroborrelioză.[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]

ISTORIC

Borrelioza sau Boala Lyme a fost descrisă în 1977 de către STEERE et al[11] sub denumirea de "Lyme arthritis" fiind observată la copii sub formă epidemică în trei comunități aparținând zonei Lyme din Connecticut (USA). Rapid, s-a constatat că BR este o afecțiune multisistemică determinată de mușcătura de căpușă care induce "erythema chronicum migrans". Important a fost momentul în care s-a constatat că pacienții tratați cu penicilină au avut o evoluție mult mai favorabilă.[12,13,14,15]

În Europa, erythema chronicum migrans, ca urmare a mușcăturii de căpușă, a fost descrisă de AFZELIUS în Suedia[16] și de LIPSCHUTZ în Austria.[17] Afectarea sistemului nervos după mușcătură de căpușă a fost descrisă de GARIN și BUJADOUX în Franța[18] și de BANNWARTH în Germania.[19] Considerăm ca deosebit de importante observațiile lui DRĂGĂNESCU et al[20] care au descris tablouri polimorfe de encefalită după mușcătură de căpușă.

[1]Clinica de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș
[2]Clinica de Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș
Primit la redacție: 14.12.1998
Adresa pentru corespondență: Ion Pascu, Clinica de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

Un moment crucial în înțelegerea mai deplină a tuturor sindroamelor descrise ca fiind consecutive mușcăturii de căpușă a fost acela în care BURGDORFER et al[21] au descris agentul patogen. În anii următori, acest agent patogen a fost izolat atât din diferite țesuturi și umori ale bolnavilor cu borrelioză, cât și din căpușele grupului Ixodes.[22,23,24,25,26]

MICROBIOLOGIE

Agentul patogen al borreliozei face parte, împreună cu leptospira și treponema, din grupul spirochetelor. S-au descris 20 specii de borrelia, toate fiind vehiculate de artropode. Borrelia burgdorferi sensu lato prezintă trei specii, toate asociate cu diferite forme de borrelioză și anume: Borrelia burgdorferi sensu stricto, Borrelia garinii și Borrelia afzelii.[26,27]

Borrelia burgdorferi (BB) este cea mai lungă (20-30 mm) și cea mai subțire (0,2 - 0,3 mm) dintre toate speciile de borrelia. Are forma helicoidală și prezintă 7-11 flagele periplasmatice. BB conține cel puțin 30 de proteine diferite, din care în flagel se găsește flagelina. Flagelele propulsează bacteria prin unduire. BB are o foarte mare mobilitate în soluții vâscoase și prezintă o structură genomică neobișnuită. Genomul este compus dintr-un cromozom linear și din plasmide lineare și circulare. Speciile de borrelia cresc cel mai bine la 33°C într-un mediu complex numit mediul Barbour-Stoenner-Kelly. Din punct de vedere morfologic, al proteinelor de suprafață sau al plasmidelor există diferențe între BB izolate din America și cele izolate din Europa, ceea ce ar explica diversitatea tablourilor clinice de borrelioză.[26,27,28,29,30,31,32,33,34,35]

VECTORI ȘI ANIMALE GAZDĂ

BB este transmisă de mușcăturile unor căpușe din grupul Ixodes. În această categorie se includ Ixodes dammini și Ixodes scapularis în partea de nord-est și vestul mijlociu al USA, Ixodes pacificus în vestul USA, Ixodes ricinus în Europa și Ixodes persulcatus în Asia. Cu toate că BB a fost demonstrată și la alte specii de căpușă, la țânțari sau la muște, numai căpușele din grupul Ixodes sunt importante în transmiterea borreliei la oameni. Ciclul de viață al căpușelor din grupul Ixodes este format din trei stadii care se desfășoară în decurs de doi ani. Tipic, larva se hrănește cu sânge la sfârșitul verii, nimfa se hrănește în timpul primăverii următoare, iar adultul în timpul toamnei. În USA, gazda preferată a larvelor și nimfelor de Ixodes dammini este șoarecele cu picioare albe. Acest șoarece tolerează foarte bine BB. În studii experimentale s-a demonstrat că transmisia BB se realizează dacă căpușa rămâne atașată de tegumente cel puțin 24 ore. Căprioarele care nu sunt implicate în ciclul de viață al BB sunt preferate ca și gazdă de Ixodes dammini în stadiul de adult. În plus, căpușele au fost găsite la cel puțin 30 de tipuri de animale și la 49 de specii de păsări. Borrelioza nu se dezvoltă la animale sălbatice, însă poate să apară la animalele domestice, cum ar fi câini, cai sau vite cornute.[3,7,14,36,37,38,39,40,41]

EPIDEMIOLOGIE

În USA există trei zone endemice: Connecticut și Massachusetts în nord-est, Wisconsin și Minnesota în vestul mijlociu și California și Oregon în vest. Cazuri sporadice au fost descrise în 43 state din USA. Un număr important de cazuri cu borrelioză au fost identificate în aproape toate țările Europene, în America de Sud, Africa, China, Japonia și Australia. Nu există date sigure de prevalență, însă se admite că aproximativ 3-10% din populația sănătoasă și 5-25% din populația expusă prin profesia ei în zone împădurite au titruri crescute de anticorpi anti-BB. Frecvența borreliozei este similară la bărbați și femei și afectează toate vârstele. S-a descris o distribuție bimodală, cu o rată foarte mare la copiii între 5 și 9 ani și la adulții peste 30 de ani.[3,18,40,44,45,46,47,48,49]

PATOGENIE

După o perioadă de incubație de 3-32 zile se instalează faza primară a infecției (stadiul I de eritem cutanat migrator), apoi BB se răspândește și realizează faza secundară (stadiul II de infecție diseminată), ca în faza terțiară să se cantoneze în diferite organe și sisteme (stadiul III de infecție persistentă). BB a fost izolată din tegumente, țesutul și lichidul sinovial, ochi, miocard, vase sanguine, lichidul cefalorahidian și țesutul cerebral în toate cele trei stadii. Infecția cu BB are efecte mitogene asupra limfocitelor B, activează limfocitele T și induce producerea unor citokine. Se admite că infecția directă cu BB determină eritemul, meningita și radiculita, în timp ce răspunsurile autoimune sunt responsabile de apariția afectării sistemului nervos central.[3,42,43, 50,51,52,53]

SIMPTOMATOLOGIE

Faza primară localizată

Eritemul migrator apare la 40-60% din bolnavii infectați cu BB și se poate însoți de febră și limfadenopatie regională. În această perioadă celulele mononucleare ale bolnavului răspund slab față de antigenele BB, iar anticorpii specifici adesea nu pot fi puși în evidență. Chiar la pacienții netratați, leziunile cutanate dispar,

de obicei, în medie după 3-4 săptămâni (cu limite între 1 zi şi 14 luni), însă ele pot să reapară. Prezenţa unei muşcături de căpuşă este un element anamnestic fundamental însă nu există nici o garanţie că aceasta a determinat transmiterea BB. În plus, momentul muşcăturii de căpuşă este de multe ori ignorat de bolnavi, ceea ce îngreunează mult diagnosticul.[42,44,59,60,61,62]

Faza secundară diseminată

După câteva zile sau săptămâni de la inoculare, BB se răspândesc pe cale sanguină sau limfatică în mai multe organe şi sisteme. Astfel au fost descrise semne cutanate (eritem difuz), musculoscheletice (artrite, miozite), cardiace (miocardite, pancardite), oculare (conjunctivite, irite, coroidite), renale (nefrite), hepatice (hepatite) şi cu deosebire neurologice (meningite, encefalite, radiculite, nevrite). Au fost descrise cazuri singulare cu localizări particulare, fără semnificaţie în contextul cadrului nozologic.[1,2,3, 5,6,7,8,9,10,11,12,63,64,65]

În această fază încep să apară primele elemente de reacţie imunitară faţă de BB. Răspunsul specific IgM atinge maximum între a treia şi a şasea săptămână. Acest răspuns specific se asociază apoi cu activarea policlonală a celulelor B, apariţia complexelor imune, ocazional a factorului reumatoid şi a anticorpilor antinucleari şi anticardiolipidici. Gradual, se dezvoltă şi anticorpi IgG specifici. Histologic, toate ţesuturile afectate prezintă infiltraţii limfocitare. Se constată, de asemenea, diferite grade de afectare vasculară de tip vasculitic, uneori cu ocluzii.[60, 66,67,68,69,70]

Faza terţiară persistentă

În al doilea sau al treilea an de la debut se instalează forma persistentă a borreliozei. În această fază întâlnim: a) artrite cronice; b) acrodermatită cronică atrofică; c) afectări multiple al sistemului nervos periferic şi/sau ale sistemului nervos central (neuroborrelioză).

1. Afectarea articulaţiilor

Artritele cronice se observă la una sau la câteva articulaţii, mai ales la nivelul genunchiului, unde se constată leziuni sinoviale cu depozite de fibrină şi infiltrate masive cu celule mononucleare. BB pot fi evidenţiate în lichidul sinovial şi în leziunile microangiopatice ale sinovialei. În formele grave se constată eroziuni ale cartilagiului şi osului. BB determină producţia de interleukină-1, colagenoză şi prostaglandină E2, care sunt responsabile de proliferarea sinovială. Afectarea articulară este mult mai frecventă în USA decât în Europa. Frecvenţa artritelor cronice este mai mare la cazurile cu HLA-DR4, HLA-DR3 şi HLA-DR2.[3,11,71,72,73,74,75,76]

2. Afectarea tegumentelor

Acrodermatita cronică atrofică reprezintă o manifestare cutanată tardivă cu localizare mai ales la extremităţi. În derm se constată infiltrate celulare mononucleare şi telangiectazie. Aspectul clinic se apropie uneori de cel al sclerodermiei.[42,77]

3. Afectarea sistemului nervos periferic şi/ sau central

Neuroborrelioza reprezintă cadrul nozologic cel mai grav şi cel mai frecvent al afectării sistemului nervos periferic şi/sau central atât în faza secundară, cât şi în cea terţiară a infecţiei cu BB. Afectarea sistemului nervos periferic este mai frecventă decât cea a sistemului nervos central, însă nu sunt rare cazurile de afectare concomitentă a celor două sisteme nervoase, inclusiv leziunea meningelor. Neuroborrelioza a fost descrisă la 15-20% din pacienţii infectaţi cu BB. Se notează faptul că neuroborrelioza este mai frecventă în Europa decât în USA. Au fost descrise următoarele tablouri clinice de neuroborrelioză: a) mononeuropatii, mai ales de nervi cranieni; b) polineuropatii de nervi cranieni sau periferici; c) meningite; d) meningo-radiculopatii; e) poliradiculoneuropatii, uneori de tip Guillain-Barre; f) meningomieloradiculopatii; g) meningo-encefalomielopoliradiculopatii; h) encefalomielită cronică progresivă. În plus, au fost descrise cazuri cu borrelioză şi dermatomiozită, sindroame extrapiramidale, boli cerebrovasculare, boli psihice et.[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,78-107]

Cu toate că în ultimii ani s-au obţinut rezultate promiţătoare referitoare la fiziopatologia neuroborreliozei, aceasta continuă să prezinte multiple lacune. Pe de o parte, este extrem de dificil de a pune în evidenţă BB în lichidul cefalorahidian (LCR) al bolnavilor, fie prin cultură, fie chiar prin reacţia de polimerizare în lanţ (PCR). BB este, de asemenea, greu de evidenţiat şi în ţesutul cerebral. Aceste date conduc la concluzia că afectarea sistemului nervos central nu este consecinţa unei infecţii directe, cu toate că neuroborrelioza reacţionează favorabil la terapia antibiotică. Experimental, s-a demonstrat că BB pătrunde rapid în sistemul nervos central şi aderă la oligodendroglie determinând un răspuns imun local. Infecţia cu BB stimulează producerea unui număr important de citokine (interleukina-1, interleukina-6, interferonul gama etc). Unele studii au demonstrat prezenţa complexelor imune în LCR-ul pacienţilor, ceea ce demonstrează că, pe o perioadă îndelungată, există fie un exces de antigen, fie un echilibru antigene-anticorpi. În esenţă, infecţia cu BB se

acompaniază de producerea autoanticorpilor față de proteine axonale, gangliozide, neuroni și componente mielinice.[53,54,55,56,57,58,108,109,110,111]

Borrelioza congenitală

Transmisia transplacentară a BB a fost raportată la nou-născuți ale căror mame au făcut infecția în primul trimestru de graviditate. Într-un studiu retrospectiv pe 19 cazuri cu borrelioză în timpul gravidității, la 5 nou-născuți s-au constatat efecte adverse fetale. Studii pe loturi mai mari de gravide nu au relevat o asociere statistic semnificativă între borrelioza mamelor și moartea, prematuritatea sau malformațiile congenitale ale copiilor.[112-118]

Borrelioza infantilă

Aspectele clinice ale borreliozei la copii sunt în general similare celor descrise la adulți, cu unele particularități. Astfel, în primele două faze, copiii prezintă mai ales eritem migrator unic sau eritem migrator multiplu. În faza tardivă, borrelioza la copii se manifestă în marea majoritate a cazurilor prin artrite monoarticulare, cu deosebire la genunchi. Manifestările neurologice ale borreliozei la copii pot să apară în toate cele trei stadii și se traduc prin: paralizii faciale periferice sau afectarea altor nervi cranieni, meningite, radiculite sau encefalite. În timp ce afectarea sistemului nervos la copii este mai frecventă, afectarea articulară este mai rară în Europa decât în USA. Se pare că afectarea sistemului nervos la copii în cursul borreliozei este mai precoce decât la adulți, cu manifestări oligosimptomatice.[79,119,127]

TESTE DE LABORATOR

Întrucât cultivarea sau vizualizarea directă a BB de la bolnavi este dificilă, pentru diagnosticul de laborator se folosesc teste serologice, care sunt și ele puțin specifice.[3, 7,8,9,10]

Cu toate că se folosesc un număr important de metode (hemaglutinarea, imunofluorescența indirectă, ELISA, immunoblot, PCR), rezultatele de laborator continuă să fie divergente. Pentru îmbunătățirea specificității și reducerea reacțiilor încrucișate, testarea pentru BB se efectuează după absorbția cu spirochete Reiter și a factorului reumatoid. O evaluare sigură a modificărilor titrurilor impune obținerea unor eșantioane duble de ser și verificarea lor în mod paralel. Variațiile mici de titru într-o perioadă scurtă de timp (sub trei luni) obligă la o interpretare foarte atentă. Titrurile serice pot crește, persista sau pot să scadă în câteva săptămâni (IgM) sau câteva luni (IgG) după un tratament eficient. De subliniat faptul că anticorpii IgM determinați prin ELISA sunt detectabili numai la aproximativ 50% din cazurile cu borrelioză acută și se pot obține rezultate fals-pozitive în infecțiile acute cu virusul Epstein-Barr, virusul Varicella-Zoster sau citomegalovirus.[26-33, 128-142]

Rezultatele fals-negative în ser pot fi întâlnite la cazurile cu o evoluție foarte rapidă a borreliozei. În aceste cazuri formarea de anticorpi specifici poate fi întârziată, iar testele serologice devin pozitive după 3-6 săptămâni. Pentru un diagnostic serologic cât mai sigur se recomandă un protocol în două etape. În primul rând se folosește ELISA, apoi testul Western blot. Dacă ultimul test este negativ atunci ELISA poate fi fals-pozitivă. Pentru a diagnostica borrelioza este necesar să obținem rezultate pozitive pentru IgG specifice la un pacient cu boală mai veche de o lună. Se consideră că testul immunoblot pentru IgG poate fi considerat pozitiv dacă cinci din următoarele zece benzi sunt prezente: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 60, 66 și 93 kilodaltoni. Testul immunoblot pentru IgM poate fi admis ca pozitiv dacă două din următoarele trei benzi sunt prezente: 23, 39 și 41 kilodaltoni. Cu toate rezultatele obținute în ultimul timp, există riscul unor diagnostice de laborator eronate .[143-149]

În LCR putem evidenția pleiocitoză limfocitară, albuminorahie, anticorpi specifici (IgM, IgG, IgA) pentru BB etc. Sinteza intratecală de anticorpi specifici anti-BB poate fi susținută la cazurile la care titrurile acestor anticorpi sunt de cel puțin două ori mai mari în LCR decât în ser.[109-111,150-159]

Introducerea metodei PCR în diagnosticul infecției cu BB a permis detectarea ADN-ului borrelial din LCR la aproape 100% din bolnavi. De subliniat faptul că un rezultat negativ nu exclude neuroborrelioza, iar PCR nu poate diferența ADN-ul borreliilor vii de cel al borreliilor moarte. Sensibilitatea metodei PCR din LCR scade la pacienții cu neuroborrelioză cronică.[146-148,160-163]

DIAGNOSTIC

Actualmente, diagnosticul de BR se stabilește pe criteriile clinice și pe datele de laborator. În raport de constelația clinică și rezultatele testelor de laborator diagnosticul de neuroborrelioză se stabilește după cum urmează:[7,8,9]

a. Neuroborrelioza posibilă

-Simptome neurologice (neuropatii craniene, poliradiculoneuropatii, etc)

-Anticorpi IgG și/sau IgM specifici pentru BB în ser

- LCR neanalizat

b.Neuroborrelioza probabilă

- Simptome neurologice

- Anticorpi IgG și/sau IgM specifici pentru BB în ser

- Pleiocitoză, afectarea barierei hemato-encefalice şi/sau sinteza intratecală de immunoglobuline totale în LCR

c.Neuroborrelioza sigură

- Simptome neurologice

-Anticorpi IgG şi/sau IgM specifici pentru BB în ser

-Pleiocitoză, afectarea barierei hemato-encefalice şi/sau sinteza intratecală de immunoglobuline totale în LCR

- Sinteza intratecală de anticorpi IgG şi/sau IgM specifici pentru BB în LCR, sau PCR pozitivă.

TRATAMENT

BB este sensibilă la penicilină G, doxicilină, amoxicilină şi cefalosporine.

În raport cu tabloul clinic al borreliozei se aplică mai multe scheme de tratament. Studii recente au demonstrat că pentru pacienţii cu neuroborrelioză, administrarea de 6gr/zi de cefotaxim are efecte comparabile cu 2 gr/zi de ceftriaxonă sau cu 20 milioane de U de penicilină G, fiecare în parte pe cale intravenoasă. În meningite cu BB, administrarea intravenoasă de 20 milioane U de penicilină G, împreună cu administrarea orală a 200mg/zi de doxicilină a demonstrat o foarte bună eficienţă. În clinicile de neurologie şi de boli infecţioase din Târgu-Mureş se utilizează cu foarte bune rezultate următoarea schemă: ceftriaxona în doze de 2gr/zi intravenos timp de 2 săptămâni, urmată de augumentin (amoxicilină 1gr plus acid clavulanic 200mg) 2,4gr/zi intramuscular, timp de 3 luni. Administrarea de corticosteroizi continuă să fie controversată, cu toate că în opinia noastră ea şi-a găsit un loc sigur în primele 14 zile de la debutul bolii. De subliniat faptul că un tratament antibiotic incomplet nu duce la distrugerea BB.[3,7,8,10, 164-173]

PROFILAXIE

Se impun următoarele măsuri de profilaxie: a) evitarea expunerii la muşcătura de căpuşe în zonele cu risc crescut; b) urmărirea cu atenţie a rezervoarelor naturale ale căpuşelor; c) vaccinarea populaţiei care trăieşte în zone cu risc crescut pentru borrelioză. De subliniat că tratamentul preventiv cu antibiotice al persoanelor asimptomatice muşcate de căpuşe nu s-a dovedit eficient.[174-179]

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Neuroborrelioza acută cu afectare numai meningitică sau a sistemului nervos periferic reacţionează foarte bine la terapia antibiotică, astfel încât 80-90% din bolnavi se vindecă complet. Neuroborrelioza cronică cu afectare a sistemului nervos central reacţionează mai lent şi mai puţin la terapia cu antibiotice, cu deosebire cazurile mai vechi, unde pot să rămână sechele. Se admite că aplicarea unei terapii antibiotice precoce după o schemă clară poate duce la vindecarea oricărei forme clinice de borrelioză.[3, 5-10]

BIBLIOGRAFIE

1 Reik L, Steere Ac, Bartenhagen Nh et al - *Neurologic abnormalities of Lyme disease.* Medicine 1979; 58:281-294

2 Pachner Ar, Steere Ac - *The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitic, cranial neuritis and radiculoneuritis.* Neurology 1985; 35:47-53

3 Steere Ac - *Lyme disease.* N Engl J Med 1989; 321:586-596

4 Logigian El, Kaplan Rf, Steere Ac - *Chronic neurologic manifestations of Lyme disease.* N Engl J Med 1990; 323:1438-1444

5 Kruger H, Heim E , Schuknecht B et al - *Acute and chronic neuroborreliosis with and without CNS involvement: a clinical, MRI, and HLA study of 27 cases.* J Neurol 1991; 238:271-280

6 Hansen K, Lebech Am - *The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production.* Brain 1992; 115:399-423

7 Halperin J J - *Nervous system in Lyme disease.* J Neurol Sci; 1998; 153:182-191

8 Kaiser R - *Neuroborreliosis.* J Neurol 1998; 245:247-255

9 Oschmann P, Dorndorf W, Haring C et al - *Stages and syndromes of neuroborreliosis.* J Neurol 1998; 245:262-272

10 Nadelman Rb, Wormser Gp - Lyme borreliosis. Lancet, 1998; 352:557-565

11 Steere Ac, Malawista Se, Snydman Dr et al - *Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in the Connecticut communities.* Arthritis Rheum 1977; 20:7-17

12 Steere Ac, Malawista Se, Hardin Ja et al - *Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum.* Ann Intern Med 1977; 86:685-698

13 Steere Ac, Broderick Tf, Malawista Se - *Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick vector.* Am J Epidemiol 1978; 108:312-321

14 Steere Ac, Malawista Se - *Cases of Lyme disease in the United States: locations correlated with distribution of Ixodes dammini.* Ann Intern Med 1979; 91:730-733

15 Steere Ac, Malawista Se, Newman Jh et al - *Antibiotic therapy in Lyme disease.* Ann Intern Med 1980; 93:1-8

16 Afzelius A *Erythema chronicum migrans.* Acta Derm Venereol 1921; 2:120-125

17 Lipschütz B - *Weiterer Beitrag zur Kenntnis des "Erythema chronicum migrans".* Arch Dermatol Syph 1923; 143:365-374

18 Garin A, Bujadoux A - *Paralisie par les tiques.* J Med Lyon 1922; 71:765-767

19 Bannwarth A - *Zur klinik und Pathogenese der "Chronischen lymphocytaren Meningitis".* Arch Psychiat Nervenkr 1944; 117:161-185

20 Drăgănescu S, Voinescu I, Goldenberg M - *Două cazuri noi de panencefalită cu sindrom Kojevnicov şi evoluţie prelungită, cronicizată.* Neurol Psihiat Neurochir 1957; 1(3):74-78

21 Burgdorfer W, Barbour Ag, Hayes Sf et al - *Lyme disease - a tick - borne spirochetosis?* Science 1982; 216:1317-1319

22 Steere Ac, Grodzicki Rl, Kornblatt An et al - *The spirochetal etiology of Lyme disease.* N Engl J Med 1983; 308:733-740

23 Benach Jl, Bosler Em, Hanrahan Jp et al - *Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease.* N Engl J Med 1983; 308:740-742

24 Ackerman R, Kabatzki J, Boisten Hp et al - *Spirochäten-Ätiologie der Erythema chronicum migrans Krankheit.* Dtsch Med Wochehschr 1984; 109:92-97

25 Preac-mursic V, Wilske B, Schierz G et al - *Repeated isolation of spirochetes from the cerebrospinal fluid of a patient with meningoradiculitis Bannwarth.* Eur J Clin Microbiol 1980; 3:564-565

26 Barbour Ag, Hayes Sf - *Biology of Borrelia species.* Microbiol Rev 1986; 50:381-400

27 Rosa Ap - *Microbiology of Borrelia burgdorferi.* Semin Neurol 1997; 17:5-10

28 Barbour Ag - *Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes.* Yale J Biol Med 1984; 57:521-525

29 Hovind-hougen K - *Ultrastructure of spirochetes isolated from Ixodes ricinus and Ixodes dammini.* Yale J Biol Med 1984; 57:543-548

30. Barbour Ag - *Plasmid analysis of Borrelia burgdorferi, the Lyme disease agent.* J Clin Microbiol 1988; 26: 475-478

31 Hyde Fw, Johnson Rc - *Characterization of a circular plasmid from Borrelia burgdorferi, etiologic agent of Lyme disease.* J Clin Microbiol 1988; 26:2203-2205

32 Wilske B, Preac-Mursic V, Schierz G et al - *Antigenic variability of Borrelia burgdorferi.* Ann NY Acad Sci 1988; 539:126-143

33 Barbour Ag, Hekand Ra, Howe Tr - *Heterogeneity of major proteins in Lyme disease borrelia: a molecular analysis of North American and European isolates.* J Infect Dis 1985; 152:478-484

34 Johnson Rc, Kodner C, Russell M et al - *Experimental infection of the hamster with Borrelia burgdorferi.* Ann NY Acad Sci 1988; 539:258-263

35 Dam Van Ap, Kuiper H, Vos K et al - *Different genospecies of Borrelia burgdorferi are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis.* Clin Infect Dis 1993; 17:708-717

36 Levine Jf, Wilson Ml, Sielman A - Mice as reservoirs of the Lyme disease spirochete. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 355-360

37 Magnarelli La, Anderson Jf - *Ticks and biting insects infected with the etiologic agent of Lyme disease, Borrelia burgdorferi.* J Clin Microbiol 1988; 26:1482-1486

38 Benach Jl, Coleman Jl, Skinner Ra et al - *Adult Ixodes dammini on rabbits: a hypothesis for the development and transmission of Borrelia burgdorferi.* J Infect Dis 1987; 155: 1300-1306

39 Piesman J, Mather Tn, Sinsky Rj et al - *Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission.* J Clin Microbiol 1987; 25:557-558

40 Anderson Jf - *Mammalian and avian reservoirs for Borrelia burgdorferi.* Ann NY Acad Sci 1988; 22:180-191

41 Burgess Ec - *Borrelia burgdorferi infection in Wisconsin horses and cows.* Ann NY Acad Sci 1988; 539:235-243

42 Asbrink E, Hovmark A - *Comments on the course and classification of Lyme borreliosis.* Scand J Infect Dis Suppl 1991; 77:41-43

43 *Alcalay M, Debiais F - La maladie de Lyme.* Rev Prat 1994; 44:1611-1619

44 Steere Ac, Taylor E, Wilson Ml et al - *Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population.* J Infect Dis 1986; 154:295-300

45 Stanck G, Pletschette M, Flamm H et al - *European Lyme borreliosis.* Ann NY Acad Sci 1988; 539:274-282

46 Ai Cx, Wen Yx, Zhong Yg et al - *Clinical manifestations and epidemiological characteristics of Lyme disease in Hailin country Heilongjiang Province, China.* Ann NY Acad Sci 1988; 539:302-313

47 Kawabata M, Baba S, Iguchi K et al - *Lyme disease in Japan and its possible incriminated tick vector, Ixodes persulcatus.* J Infect Dis 1987; 156:854

48 Stewart A, Glass J, Patel A et al - *Lyme arthritis in the Hunter Valley.* Med J Aust 1982; 1:139

49 Lane Rs, Lavoie Pe - *Lyme borreliosis in California: acarological, clinical and epidemiological studies.* Ann NY Acad Sci 1988; 539:192-203

50 Habicht Gs, Beck G, Benach Jl et al - *Lyme disease spirochetes induce human and murine interlenkin 1 production.* J Immunol 1985; 134:3147-3154

51 Aberer E, Brunner C, Suchanek G et al - *Molecular mimicry and Lyme borreliosis: a shared antigenic determinant between Borrelia burgdorferi and human tissue.* Ann Neurol 1989; 26:732-737

52 Yang L, Ma Y, Schoenfeldt R et al - *Evidence for B-lymphocyte mitogen activity in Borrelia burgdorferi infected mice.* Infect Immun 1992; 60:3033-3041

53 Garcia-monco Je, Coleman Jl, Benach Jl - *Antibodies to myelin basic protein in Lyme disease.* J Infect Dis 1988; 158:667-668

54 Garcia-monco Jc, Benach Jl - *Lyme neuroborreliosis.* Ann Neurol 1995; 37:691-702

55 Bag S, Olsson T, Hojeberg B et al - *Cells secretig antibodies to myelin basic protein in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis.* Neurology 1991; 41: 581-587

56 Kaiser R - *Intrathecal immune response in patients with neuroborreliosis: specificity of antibodies for neuronal proteins.* J Neurol 1995; 242:319-325

57 Weigelt W, Schneider T, Langer - *Sequence homology between spirochaete flagellin and human myelin basic protein.* Immunol Today 1992; 13:279-280

58 Garcia-monco Jc - *Pathomechanisms of neuroborreliosis.* Wien Med Wochenschr 1995; 145:174-177

59 Steere Ac, Bartenhagen Nh, Craft Je et al - *The early clinical manifestations of Lyme disease.* Ann Intern Med 1983; 99:76-82

60 Sigal Lh, Steere Ac, Freeman Dh et al - *Proliferative responses of mononuclear cells in Lyme disease: reactivity to Borrelia burgdorferi antigens is greater in joint fluid than in blood.* Arthritis Rheum 1986; 29:761-769

61 Shrestha M, Grodzicki Rl, Steere Ac - *Diagnosing early Lyme disease.* Am J Med 1985; 78:235-240

62 Nadelman Rb, Wormser Gp - *Erythema migrans and early Lyme disease.* Am J Med 1995; 98:155-235

63 Duray Ph, Steere Ac - *Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage.* Ann NY Acad Sci 1988; 539:65-79

64 Barthold Sw, Moody Kd, Terwilliger Ga et al - *Experimental Lyme disease in rats infected with Borrelia burgdorferi.* J Infect Dis 1988; 157:842-846

65 Steere Ac, Batsford Wp; Wenberg M et al - *Lyme cardidis: cardiac anormalities of Lyme disease.* Ann Intern Med 1980; 93: 8-16

66 Maffat Cm, Sigal Lh, Steere Ac et al - *Cellular immune findings in Lyme disease: correlation with serum IgM and disease activity.* Am J Med 1984; 77:625-632

67 Galightly M, Thomas S, Volkman D et al - *Modulation of natural killer cell activity by Borrelia burgdorferi.* Ann NY Acad Sci 1988; 539:103-111

68 Hardin Sa, Sture Ac, Malawista Se - *Immune complexes and the evolution of Lyme arthritis.* N Engl S Med 1974; 301:1358-1363

69 Kujala Ga, Steere Ac, Davis Js - *IgM rheumatoid factor in Lyme disease: correlation with disease activity, total serum IgM, and IgM antibody to Borrelia burgdorferi.* J Rheumatol 1987; 14: 772-776

70 Hechemy Ke, Harris Hl, Duerr Ms et al - *Immunnologlobulin G subclasses specific to Borrelia burgdorferi in patients with Lyme disease.* Ann NY Acad Sci 1988; 539:162-169

71 Steere Ac, Schoen Rt, Taylor E - *The clinical evolution of Lyme arthritis.* Ann Intern Med 1987; 107:725-731

72 Lawson Sp, Steere Ac - *Lyme arthritis: radiologic findings.* Radiology 1985; 154:37-43

73 Steere Ac, Gibofsky A, Patorroyo Me et al - *Chronic Lyme arthritis: clinical and immunogenetic differentiation from rheumatoid arthritis.* Ann Intern Med 1979; 90:896-901

74 Johnston Ye, Duray Ph, Steere Ac et al - *Lyme arthritis: spirochetes found in synovial microangiopathic lesions.* Ann J Pathol 1985; 118:26-34

75 Snydman Dr, Schenkein Dp, Berardi Ve et al - *Borrelia burgdorferi in joint fluid in chronic Lyme arthritis.* Ann Intern Med 1986; 104:798-800

76 Herger P, Wilske B, Preac-Mursic V et al - *Lyme arthritis: clinical features, serological and radiographic findings of cases in Germany.* Klin Wochenschr 1986; 64:208-215

77 Asbrink E, Hovmark A - *Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronica migrans afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans.* Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1985; 93:161-163

78 Ackermann R, Horstrup P, Schmidt R - *Tick-borne meningopoly- neuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth).* Yale J Biol Med 1984; 57:485-490

79 Clark Jr, Carlson Rd, Sasaki Ct et al - *Facial paralysis in Lyme disease.* Laryngoscope 1985; 95: 1341-1345

80 Reik L, Burgdorfer W, Donaldson Jo - *Neurologic abnormalities in Lyme disease without erythema chronicum migrans.* Am J Med 1986; 81:73-78

81 Camponovo F, Meier C. *Neuropathy of vasculitic origin in a case of Garin-Bujadoux-Bannwarth syndrome with positive Borrelia antibody response.* J Neurol 1986; 233:69-72

82 Uldry Pa, Regli F, Bogousslavsky S - *Cerebral angiopathy and recurrent strokes following Borrelia burgdorferi infection.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50:1703-1704

83 Vallat Jm, Hugon J,Lubeau M et al - *Tick-bite meningoradiculoneuritis: clinical, electrophysiologic, and histologic findings in 10 cases.* Neurology 1987; 37:749-753

84 Ackermann R, Rehse-kupper B, Gollmer E et al - *Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis.* Ann NY Acad Sci 1988; 539:16-23

85 Aflas E, Novak Sn, Duray Ph et al - *Lyme myositis: muscle invasion by Borrelia burgdorferi.* Ann Intern Med 1988; 109:245-246

86 Stiernstedt G, Gustaffsson R, Karlsson M et al - *Clinical manifestations and diagnosis of neuroborreliosis.* Ann NY Acad Sci 1988; 539:46-55

87 Veenendaal-hibers Ja, Perquin Wv, Hoogland Ph et al - *Basal meningovasculitis in two cases of Borrelia burgdorferi infection.* J Neurol 1988; 38:1317-1319

88 Kollikowski Hh, Schwendermann G, Schulz M et al - *Chronic borrelia encephalomyeloradiculitis with severe mental disturbance: immunosuppressive versus antibiotic therapy.* J Neurol 1988; 235:140-142

89 Lock G, Berger G, Grobe H - *Neuroborreliosis: progressive encephalomyelitis with cerebral vasculitis.* Monatsschr Kinderheilkd 1989; 137:101-104

90 Kruger H, Reuss K, Pulz M et al - *Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to Borrelia burgdorferi: a follow-up study of 72 patients over 27 years.* J Neurol 1989; 236:322-328

91 Pachner Ar, Duray P, Steere Ac - *Central nervous system manifestations of Lyme disease.* Arch Neurol 1989; 46: 790-795

92 Kohlhepp W, Kuhn W, Kruger H - *Extrapyramidal features in central Lyme borreliosis.* Eur Neurol 1989; 29:150-155

93 Halperin Jj, Luft Bj, Anand Ak et al - *Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations.* Neurology 1989; 39: 753-759

94 May Ef, Jabbari B - *Stroke in neuroborreliosis.* Stroke 1990; 21:1232-1235

95 Halperin Jj, Luft Bj, Volkman Dj et al - Lyme neuroborreliosis: peripheral nervous system manifestations. Brain 1990; 113: 1207-1221.

96 Oksson Je, Zbornchava V - *Neuroborreliosis simulating a progressive stroke.* Acta Neurol Scand 1990; 81:471-474

97 Kuntzer T, Bogousslavsky J, Miklossy J et al - *Borrelia rhombencephalomyelopathy.* Arch Neurol 1991; 48:832-836

98 Reess J, Mauch E, Kornhuber Hh - *Subacute organic psycho-syndrome as a clinical manifestation of infection with stage II Borrelia burgdorferi without further neurologic manifestations.* Nervenarzt 1991; 62:514-515

99 Logigian El, Steere Al - *Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease.* Neurology 1992; 42:303-31

100 Roelcke U, Barnett W, Wilder-smith E et al - *Untreated neuroborreliosis: Bannwarth's syndrome evolving into acute schizophrenia like psychosis. A case report.* J Neurol 1992; 239:129-131

101 Hammers-berggren S, Grondahl A, Karlsson M et al - *Screening for neuroborreliosis in patients with stroke* Stroke 1993; 24:1393-1396

102 Pfister Hw, Preac-mursic V, Wilske B et al - *Catatonic syndrome in acute severe encephalitis due to Borrelia burgdorferi infection.* J Neurol 1993; 43:433-435

103 Oschmann P, Hornig C, Dorndorf W - *Zerebrovaskuläre Neuroborreliosis.* Akt Neurol 1993; 20:203-206

104 Horowitz Hw, Sanghera K, Goldberg N et al - *Dermatomyositis associated with Lyme disease: case report and review of Lyme myositis.* Clin Infect Dis 1994; 18:166-171

105 Stanek G, O'connell S, Cimmino M et al - *European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis.* Wien Klin Wochenschr 1996; 108:741-747

106 Chehrenama Do, Zagardo Mt, Koski Cl - *Subarachnoid hemorrhage in a patient with Lyme disease.* Neurology 1997; 48:520-523

107 England Jd, Bohm Rp, Roberts Ed et al - *Mononeuropathy multiplex in rhesus monkeys with chronic Lyme disease.* Ann Neurol 1997; 41:374-384

108 Oksi J, Kalimo H, Marttila R et al - *Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature.* Brain 1996; 119:2143-2154

109 Coyle Pk, Schutzer Se, Belman Al et al - *Cerebrospinal fluid immune complex in patients exposed to Borrelia burgdorferi: detection of Borrelia-specific and-nonspecific complexes.* Ann Neurol 1990; 28:739-744

110 Coyle Pk, Schutzer Se, Deng Z et al - *Detection of Borrelia burgdorferi-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease.* Neurology 1995; 45: 2010-1015

111 Coyle Pk, Deng Z, Schutzer Se et al - *Detection of Borrelia burgdorferi antigens in cerebrospinal fluid.* Neurology 1993; 43:1093-1097

112 Schlesinger Pa, Duray Ph, Burke Ba et al - *Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi.* Ann Intern Med 1985; 103:67-69

113 Weber K, Bratzke Hj, Neubert et al - Borrelia burgdorferi in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. *Paediatr Infect Dis J* 1988; 7: 286-289

114 Markowitz Le, Steere Ac, Benach Jl et al - *Lyme disease during pregnancy.* JAMA 1986; 255: 3394-3396

115 Williams Cl, Benach Jl, Curran As et al - *Lyme disease during pregnancy: A cord blood serosurvey.* Ann NY Acad Sci 1988; 539: 504-506

116 Nadal D, Hunziker Ua, Bucher Hu et al - *Infants born to mothers with antibodies against Borrelia burgdorferi at delivery.* Eur J Pediatr 1989; 148:426-427

117 Strobino Ba, Williams Cl, Abid S et al - *Lyme disease and pregnancy outcome: Prospective study of two thousend prenatal patients.* Am J Obstet Gynecol 1993; 169:367-375

118 Gerber Ma, Zalneraitis El - *Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy.* Paediatr Neurol 1994; 11:41-43

119 Eichenfield Ah, Goldsmith Dp, Benach Jl et al - *Childhood Lyme arthritis: Experience in an endemic area.* J Pediatr 1986; 109:753-758

120 Jorbeck Hja, Gustafsson Pm, Lind Hcf et al - *Tick-borne borrelia-meningitis in children.* Acta Paediatr Scand 1987; 76:228-233

121 Williams Cl, Strobino B, Lee A et al - *Lyme disease in childhood: Clinical and epidemiologic features of ninety cases.* Pediatr Infect Dis J 1990; 9:10-14

122 Belman Al, Iyer M, Coyle Pk et al - *Neurologic manifestations in children with North American Lyme Disease.* Neurology 1993; 43:2609-2614

123 Christen Hj, Hanefeld F, Eiffert H et al - *Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis.* Acta Paediatr 1993; 82 (suppl 386):1-76

124 Dressler F - *Lyme borreliosis in European children and adolescents.* Clin Exp Rheumatol 1994; 12 (Suppl10):S49-S54

125 Gerber Ma, Shapiro Ed, Burke Gs et al - *Lyme disease in children in southeastern Connecticut.* N Engl J Med 1996; 335:1270-1274

126 Shapiro Ed, Seltzer Eg - *Lyme disease in children.* Semin Neurol 1997; 17:39-44

127 Peltomaa M, Saxen H, Seppälä M et al - *Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: A prospective and retrospective analysis.* Scand J Infect Dis 1998; 30:269-275

128 Craft Je, Grodzicki Rl, Steere Ac - *The antibody response in Lyme disease: evaluation of diagnostic tests.* J Infect Dis 1984; 149:789-795

129 Russell H, Samson Js, Schmid Gp et al - *Enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay for Lyme disease.* J Infect Dis 1984; 149:465-470

130 Berardi Ve, Weeks Ke, Steere Ac - *Serodiagnosis of early Lyme disease: analysis of IgM and IgG antibody responses by using an antibody-capture enzyme immunoassay.* J Infect Dis 1988; 158:754-760

131 Corpuz M, Hilton E, Lardis Mp. -*Problems in the use of serologic tests for the diagnosis of Lyme disease.* Arch Intern Med 1991; 151:1837-1840

132 Feder Hm, Gerber Ma, Luger Sw et al - *Persistence of antibodies to B burgdorferi in patients treated for Lyme disease.* J Infect Dis 1992; 15:788-793

133 Wilske B, Fingerle V, Herzer P et al - *Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. Comparison with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay.* Med Microbiol Immunol 1993; 182:255-270

134 Assous Mv, Postic D, Paul G et al - *Western blot analysis of sera from Lyme borreliosis patients according to the genomic species of the borrelia strains used as antigens.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12:261-268

135 Dressler F, Whalen Ja, Reinhardt Bn et al - *Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease.* J Infect Dis 1993; 167:392-400

136 Aguero-Rosenfeld M, Nowakowski J, Mckenna Df et al - *Serodiagnosis in early Lyme disease.* J Clin Microbiol 1993; 31:3090-3095

137 Engstrom Sm, Shoop E, Johnson Rc - *Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease.* J Clin Microbiol 1995; 33:419-427

138 Magnarelli La - *Current status of laboratory diagnosis for Lyme disease.* Am J Med 1995; 98:10S-12S

139 Norman Gl, Antig Jm, Bigaigonon G et al - *Serodiagnosis of Lyme borreliosis by Borrelia burgdorferi sensu stricto, B garinii, and B afzelii Western blots (immunoblots).* J Clin Microbiol 1996; 34:1732-1738

140 Wormser Gp, Horowitz Hw, Dumler Js et al - *False-positive Lyme serology in human granulocytic ehrlichiosis.* Lancet 1996; 347:981-982

141 Burket S, Rossler D, Munchhoff P et al - *Development of enzyme-linked immunosorbent assays using recombinant borrelial antigens for serodiagnosis of Borrelia burgdorferi infection.* Med Microbiol Immunol 1996; 185: 49-57

142 Hilton E, Tramontano A, De Vati S et al - *Temporal study of immunoglobulin M seroreactivity to Borrelia burgdorferi in patients treated for Lyme borreliosis.* J Clin Microbiol 1997; 35:774-776

143 Rahn Dw, Malawista Se - *Lyme disease: recommandations for diagnosis and treatment.* Ann Intern Med 1991; 114:472-481

144 Steere Ac, Taylor E, Mchungh Gl et al - *The overdiagnosis of Lyme disease.* JAMA 1993; 269:1812-1826

145 Sigel Lh - *The Lyme disease controversy: social and financial costs of misdiagnosis and mismanagement.* Arch Intern Med 1996; 156:1493-1510

146 Anonymous - *Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference of serologic diagnosis of Lyme disease.* MMWR 1995; 44:590-591

147 Halperin Jj, Logigian El, Finkel Mf et al - *Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system*

Lyme borreliosis (Lyme disease). Neurology 1996; 46:619-627

148 Tungwell P, Dennis Dt, Weinstein A et al - *Clinical guideline 2: laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease.* Ann Intern Med 1997; 127:1109-1123

149 Hanser V, Lehnert G, Lobentanger R et al - *Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of Borrelia burgdorferi sensu lato.* J Clin Microbiol 1997; 35: 1433-1444

150 Panchner AR, Steere AC, Sigal LH et al - *Antigen specific proliferation of CSF lymphocytes in Lyme disease.* Neurology 1985; 35:1642-1644

151 Wilske B, Schierz G, Preac-mursic V et al - *Intrathecal production of specific antibodies against Borrelia burgdorferi in patients with lymphocitic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome).* J Infect Dis 1986; 153:304-314

152 Henerikksson A, Link H, Cruz M et al - *Immunoglobulin abnormalities in cerebrospinal fluid and blood over the course of lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome).* Ann Neurol 1986; 20:337-345

153 Wilske B, Bader L, Pfinster Hw - *Diagnosis of Lyme neuroborreliosis.* Detection of intrathecal antibody formation. Infection 1991; 109:441-446

154 Kaiser R, Lücking Ch - *Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis. Comparison of different ELISA technignes and calculation methods.* J Neurol Sci 1993; 118: 64-72

155 Kaiser R - *Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients.* J Neurol 1994; 242:26-36

156 Tumani H, Nölker G, Reiber H - *Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis.* Neurology 1995; 45:1663-1675

157 Albisetti M, Schaer G, Good M et al - *Diagnostic value of cerebrospinal fluid examination in children with peripheral facial palsy and suspected Lyme borreliosis.* Neurology 1997; 49:817-824

158 Oschmann P, Wellensiek HJ, Zhong W et al - *Relationship between the Borrelia burgdorferi specific immune response and different stages and syndromes in neuroborreliosis.* Infection 1997; 25:292-297

159 Zhong W, Oschmann P, Wellensiek Hj - *Detection and preliminary characterization of circulating immune complexes in patients with Lyme disease.* Med Microbiol Immunol 1997; 186:153-158

160 Debue M, Gantier P, Hackel C et al - *Detection of Borrelia burgdorferi in biological samples using the polymerase chain reaction assay.* Res Microbiol 1991; 142:565-572

161 Keller Tl, Halperin Jj, Whitman M - *PCR detection of Borrelia burgdorferi DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients.* Neurology 1992; 42:32-42

162 Pachner Ar, Delaney E - *The polymerase chain reaction in the diagnosis of Lyme neuroborreliosis.* Ann Neurol 1993; 34:544-550

163 Nadelman Rb, Horowtis Hw, Hsieh Tc et al - *Simultaneous human ehrlichiosis and Lyme borreliosis.* N Engl J Med 1997; 337:27-30

164 Pfister Hw, Einhäupl Km, Franz P et al - *Corticosteroids for radicular pain in Bannwarth's syndrome.* Ann NY Acad Sci 1988; 539:485-487

165 Pfister Hw, Preac-mursic V, Wilske B et al - *Cefatoxime versus penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospection randomized study.* Arch Neurol 1984; 46:1190-1194

166 Preac-mursic V, Weber K, Pfister Hw et al - *Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis.* Infection 1989; 17: 355-359

167 Weber K, Preac-mursic V, Wilske B et al - *A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis.* Infection 1990; 18: 91-96

168 Shapiro Ed, Gerber Ma, Holabird Nb et al - *A controlled treatment trial of antibiotic prophylaxis for Lyme disease after deer tick bites.* N Engl J Med 1992; 327:1769-1773

169 Nadelman Rb, Inger Sw, Frank E et al - *Comparison of cefuraxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease.* Ann Intern Med 1992; 117:273-280

170 Massaratti Em, Inger Sw, Rahn Dw et al - *Treatment of early Lyme disease* Ann J Med 1992; 92:396-403

171 Karesson M, Hammers-berggren S, Lindquist L et al - *Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis.* Neurology 1994; 44:1203-1207

172 Dattwiler Rj, Luft Bs, Kunkel Ms et al - *Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease.* N Engl J Med 1997; 337:298-299

173 Ionescu M, Ionescu D, Hristescu S - *Boala Lyme-principii de diagnostic şi tratament.* Bacterial Virusol Parazitol Epidemiol 1998; 43:81-88

174 Fish D - *Environmental risk and prevention of Lyme disease.* Am J Med 1995; 98:29-79

175 Wormser Gp - *Prospects for a Lyme disease vaccine.* Clin Infect Dis 1995; 21:1267-1274

176 Warshafsky S, Nawakowski J, Nadelman RB et al - *Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease.* J Gen Intern Med 1996; 11:329-333

177 Wormser Gp - *Treatment and prevention of Lyme disease, with emphasis on antimicrobial therapy for neuroborreliosis and vaccination.* Semin Neurol 1997; 17:45-52

178 Sigal Lh, Zahradnik Jm, Lavin P et al - *A vaccine consisting of recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface protein A to prevent Lyme disease.* N Engl J Med 1998; 339: 216-222

179 Steere Ac, Sikand Vk, Maurice F et al - *Vaccination against Lyme disease with recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface lipoprotein A with adjuvant.* N Engl J Med 1998; 339:209-215

Orientări și discuții actuale în problema limfoamelor maligne nehodgkiniene

George Simu[1], Galafteon Oltean[2], Cristina Hajdu[1], Camelia Croitoru[1], Mihai Turcu[1], D Luca[1]

Sunt prezentate concepțiile actuale de clasificare microscopică a limfoamelor maligne nehodgkiniene, în legătură cu recenta clasificare revizuită europeană-americană a neoplasmelor limfoide din 1994. Meritul menționatei clasificări constă în utilizarea pe scară largă a metodelor imunohistochimice și moleculare pentru recunoașterea naturii B, T sau NK a celulelor neoplazice, ca și gradul lor de diferențiere, ceea ce permite o caracterizare mai precisă a potențialului evolutiv al acestor tumori cu importante implicații prognostice și terapeutice.

Cuvinte cheie: limfoame maligne, clasificare microscopică, caracterizare imunohistochimică și moleculară.

The present views concerning the microscopic classification of non-Hodgkin malignant lymphomas are discussed in relation to the revised European - American lymphoid neoplasms classification formulated in 1994. The value of this classification consists in the large utilization of immunohistochemical and molecular methods for the recognition of B, T or NK nature as well as of the differentiation degree of the neoplastic cells with large prognostic and therapeutic implications.

Key words: malignant lymphomas, microscopic classification, immunohistochemical and molecular characterization.

I. Sistemul REAL de clasificare a limfoamelor maligne nehodgkiniene

Acum 10 ani, într-un studiu consacrat problemelor de patologie și clasificare microscopică a limfoamelor maligne,[1] am expus Formularea de lucru pentru uz clinic, elaborată de un grup de specialiști din lumea întreagă la Institutul Național de Cancer din Bethesda, SUA.[2] Acest sistem clasifică limfoamele maligne nehodgkiniene (LMNH) în forme limfocitare și histiocitare, mai mult sau mai puțin diferențiate, nodulare sau difuze. Pentru limfomul Hodgkin (LH) se menține clasificarea anterioară Lukes-Butler, cu modificarea Rye. El a fost primit cu multă bunăvoință atât de anatomopatologi, întrucât poate fi aplicat fără probleme deosebite într-un laborator convențional, cât și de clinicieni datorită clasificării limfoamelor în forme cu malignitate joasă, intermediară sau ridicată.

Într-o serie de condiții, metodele microscopice obișnuite permiteau și recunoașterea naturii B sau T a celulelor neoplazice, fapt cu anumite semnificații prognostice. În următorii 10 ani însă, aplicarea pe scară din ce în ce mai largă a metodelor imunohistochimice, a anticorpilor monoclonali, a facilitat identificarea cu mare precizie a acestei naturi pe baza evidențierii prin reacții de coloratie vizibile la microscop a unor structuri sau antigene de pe suprafața sau din interiorul acestor celule. Structurile superficiale, numite și complexe de diferențiere (cluster of differentiation sau CD) variază în funcție de natura și gradul de diferențiere al celulelor respective. Uneori este utilă și determinarea unor antigene de histocompatibilitate DR sau a unor enzime cum este dezoxinucleotidil-transferaza terminală (dTT). Se utilizează și evidențierea lanțurilor grele (k) sau ușoare (λ) de imunoglobuline (Ig) de pe suprafața (s) sau din citoplasma (c) limfocitelor B, ca și a receptorilor α, β, γ și δ de pe suprafața celulelor T (RCT). Toate aceste determinări permit caracterizarea fenotipului celulelor respective. (Figura 1)

O informație mai subtilă este obținută prin utilizarea unor metode de biologie moleculară care permit caracterizarea configurației și variațiilor genotipului celulelor limfoide. Se determină în special rearanjamentul genelor care prescriu sinteza lanțurilor grele sau ușoare de Ig în limfocitele B și a receptorilor α, β și γ de pe suprafața limfocitelor T; se utilizează în special metoda Southern-blot[3] care folosește fragmente de ADN complementar pentru determinarea structurii ADN studiat. O tehnică mai modernă

[1]Disciplina de Morfopatologie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[2]Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție 16.03.1998
Adresa pentru corespondență: George Simu, Disciplina de Morfopatologie, UMF, Târgu-Mureș, str Gh Marinescu nr 38

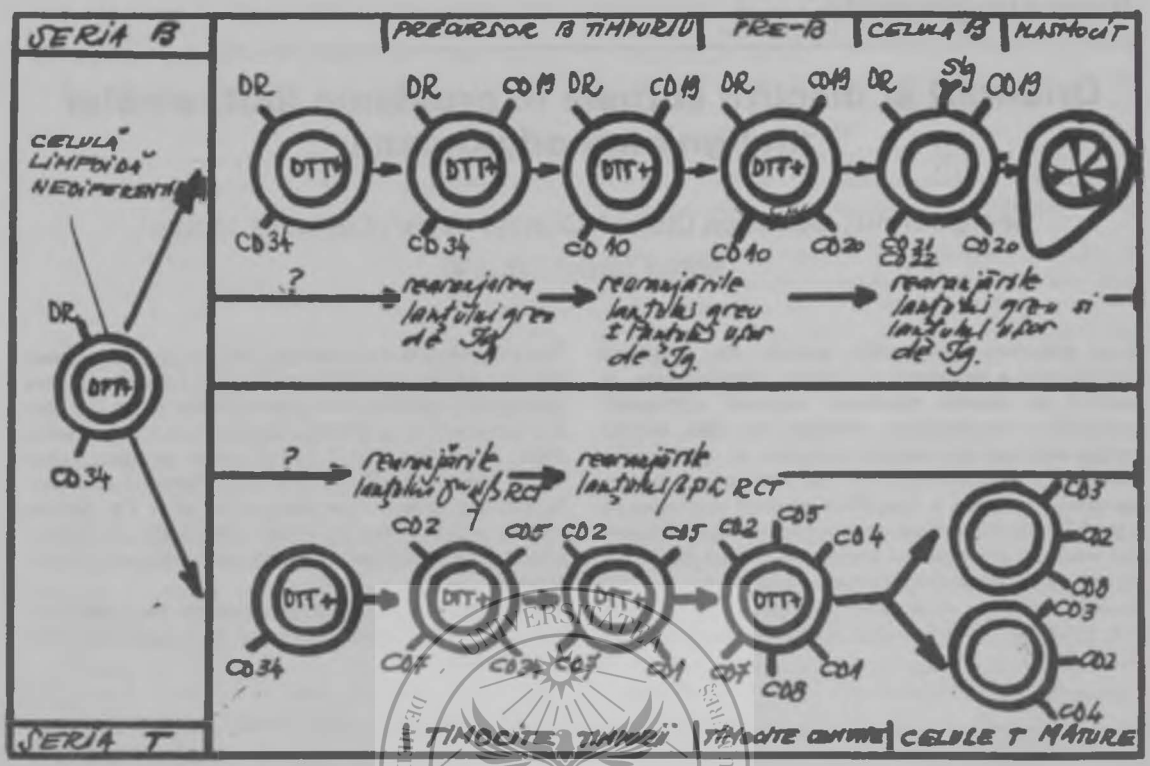


Figura 1. Schema expresiei fenotipice şi genotipice a diferenţierii celulelor limfoide
CD - complex de diferenţiere; RCT - receptor de celule T; Ig - imunoglobuline; DTT - dezoxinucleotidil - transferaza terminală

este cea de amplificare genică sau a reacţiei în lanţ a polimerazei (polymerase chain reaction - PCR)[4] care permite amplificarea, deci detectarea unor secvenţe minime, a unor urme de ADN. Acest rezultat se obţine prin declanşarea unei reacţii în lanţ de către o ADN-polimerază termostabilă în prezenţa celor două nucleotide extreme ale secvenţei respective. Merită subliniat faptul că rezultatul acestor metode de biologie moleculară confirmă în proporţie de 95% rezultatele obţinute prin imunohistochimie.

În sfârşit, se utilizează şi punerea în evidenţă a unor translocaţii cromozomiale caracteristice anumitor forme de limfoame prin procedee de citogenetică, dar şi prin utilizarea unor metode de biologie moleculară.

Aplicarea acestor metode a permis nu numai o mult mai exactă apreciere a naturii şi gradului de diferenţiere a diferitelor LMNH, fapt cu deosebită importanţă prognostică şi terapeutică, dar şi un diagnostic de certitudine între hiperplaziile limfoide reactive şi cele neoplazice, care nu este totdeauna posibil printr-un simplu examen microscopic. Acest diagnostic se bazează pe caracterul policlonal (celulele B conţinând atât lanţuri k cât şi λ, celulele T cu RCT diferiţi) al proliferării reactive, în contrast cu cel monoclonal (celule purtând un singur tip de lanţ sau un singur RCT) în cazul proliferării limfomatoase.

Ea a confirmat observaţiile anterioare că 80-85% din LMNH sunt de natură B, restul de natură T, limfoamele histiocitare fiind raritâţi. În ce priveşte existenţa de forme nodulare sau difuze, primele nu se întâlnesc decât în cazul hiperplaziilor celulelor B din centrii foliculari. S-au pus în evidenţă şi noi tipuri de leziuni limfomatoase, ceea ce i-a determinat pe unii specialişti limfologi, numiţi uneori şi "limfomaniaci"[5] să încerce formularea unei noi clasificări.

Astfel, în 1994 a apărut Clasificarea Revizuită Euro-americană a neoplasmelor limfoide (REAL) elaborată de data aceasta la Berlin de un grup de 19 specialişti.[6]

Menţinând criteriile clasice ale examenului microscopic, dar confruntându-le permanent cu examinările imunohistochimice şi genetice, această clasificare împarte limfoamele în forme cu celule B şi cu celule T, la care adaugă forma

particulară a limfomului Hodgkin (LH). În funcție de frecvență, diferitele tipuri de leziuni au fost etichetate definitive în cazul unor forme cu structură, simptomatologie clinică și evoluție caracteristică și provizorii când nu există o experiență suficientă pentru o caracterizare definitivă. Au fost considerate neclasificabile leziunile care se deosebeau de oricare din formele definitive sau provizorii recunoscute. În acest sens, clasificarea propusă devine, după cum recunosc autorii, o listă a leziunilor limfomatoase reale, de cele mai multe ori bine definite. Această listă este susceptibilă de ameliorare prin includerea unor noi forme de leziuni observate ulterior și prin excluderea formelor provizorii a căror existență reală nu este confirmată de practică.

Atât limfoamele cu celule B cât și cele cu celule T apar sub formă de neoplasme cu celule precursoare, nediferențiate, corespunzând limfoamelor și leucemiilor limfoblastice și neoplasme cu celule periferice, constituite din limfocite în diferite stadii de diferențiere.

Denumirea variatelor leziuni a fost făcută în funcție de asemănarea celulelor neoplazice cu celulele limfoide normale dar și menținând anumite tradiții de nomenclatură. Astfel, formele nediferențiate au fost numite limfoblaste, în timp ce formele mai diferențiate au fost numite în funcție de localizarea lor în sistemul limfoid, aspectul lor citologic și presupusa lor funcție în cursul reacției imune. Aspectul microscopic al diferitelor celule, dimensiunea, forma, colorabilitatea, structura celulelor și nucleilor permite stabilirea de grade de malignitate, după cum comportarea clinică exprimă agresivitatea și posibilitatea stabilirii unor grupuri prognostice. Se includ printre limfoame și leucemiile limfatice, precum și unele leziuni limfoproliferative considerate înainte ca fiind la limita malignității (limfadenopatia angioimunoblastică, granulomatoza limfomatoidă). Acest fapt constituie o confirmare definitivă a ipotezei exprimate acum mai bine de 40 de ani, printre primii în lume, de Rubin Popa, pe atunci profesor de anatomie patologică la facultatea de medicină din Cluj.[7]

Noutatea clasificării REAL constă însă mai ales în caracterizarea imunofenotipică și genetică a diferitelor tipuri de limfoame, prin aplicarea metodelor amintite, ceea ce îi conferă o deosebită valoare științifică, dar produce încă dificultăți în condițiile unui laborator obișnuit de anatomie patologică.

II. Tipurile de LMNH specificate de clasificarea REAL (Tabelul I)

Tabelul I

NEOPLASME CU CELULE B

I. Neoplasme cu celule B precursoare: leucemia și limfomul cu celule B precursoare, limfoblastice

II. Neoplasme cu celule B periferice

1. Leucemia limfocitară cronică, leucemia prolimfocitară, limfomul limfocitar cu celule mici
2. Limfomul limfoplasmocitoid sau imunocitomul
3. Limfomul cu celule de manta
4. Limfomul nodular al centrului folicular

Grade citologice provizorii de malignitate: I(cu celule mici), II(mixt, cu celule mici și mari), III(cu celule mari).

Subtip provizoriu: difuz, predominant cu celule mici

5. Limfomul zonei marginale

Extralimfonodular (tip MALT sau cu celule monocitoide)

Subtip provizoriu: limfonodular cu sau fără celule monocitoide

6. Entitate provizorie: Limfomul zonei marginale splenice cu sau fără limfocite viloase
7. Leucemia cu celule păroase
8. Plasmocitomul / mielomul cu plasmocite
9. Limfomul difuz cu celule mari

Subtip: limfomul primitiv mediastinal (timic)

10. Limfomul Burkitt
11. Entitate provizorie: limfomul cu malignitate ridicată similar Burkitt

NEOPLASME CU CELULE T ȘI POSIBIL CELULE NK

I. Neoplasme cu celule T precursoare:

Limfomul sau leucemia cu celule T precursoare, limfoblastice

II. Neoplasme cu celule T și NK periferice

1. Leucemia limfocitară cronică cu celule T, leucemia prolimfocitară cu celule T
2. Leucemia cu limfocite cu granulații mari

tipul cu celule T

tipul cu celule NK

3. Micoza fungoidă / sindromul Sezary
4. Limfomul cu celule T periferice

Categorii citologice provizorii: cu celule medii, mixt cu celule mici și mari, cu celule mari, cu celule limfoepiteloide

Subtip provizoriu: limfomul hepatosplenic cu celule T

Subtip provizoriu: limfomul subcutanat paniculitic cu celule T

5. Limfomul angioblastic cu celule T
6. Limfomul angiocentric
7. Limfomul intestinal cu celule T (asociat sau nu cu enteropatie)
8. Limfomul sau leucemia cu celule T a adulților
9. Limfomul anaplastic cu celule T sau nule
10. Entitate provizorie: limfomul anaplastic cu celule mari similar bolii Hodgkin

În continuare sunt redate principalele particularități microscopice, fenotipice, genetice și clinice ale tipurilor de limfoame recunoscute de menționata clasificare. În paranteză este notată denumirea din Formularea de lucru. În caracterizarea fenotipică se notează cu + o pozitivitate de peste 90% din cazuri pentru o anumită structură, cu +/- pozitivitate peste

50%, -/+ sub 50%, - sub 10%, referitor la CD (complexe de diferențiere), SIg (imunoglobuline superficiale), CIg (imunoglobuline celulare), dTT (deoxinucleotidil transferaza). Genetic R - RCT = rearanjamente ale genelor pentru receptorii celulelor T, R - IgH sau R - IgL = rearanjamente ale genelor pentru lanțuri ușoare sau grele de imunoglobuline.

A. Neoplasme cu celule B

I. *Neoplasme cu celule B precursoare*

Leucemia și limfomul cu celule B precursoare, limfoblastice

Microscopic: celule puțin mai mari decât limfocitele adulte, cu nucleu rotund sau răsucit, cu cromatină fină și nucleoli puțin evidenți; citoplasmă redusă, ușor bazofilă. Mitoze frecvente.

Fenotip: CD19+, dTT+, SIg-, HLA-DR+, CD10+/-, CD34+/-

Genetic: IgH-R+/-, RCT-/+

Clinic: Interesează cu predilecție copiii, constituind 80% din leucemiile limfoblastice acute și mai puțin de 20% din limfoamele limfoblastice. Evoluție agresivă dar curabilă.

II. *Neoplasme cu celule B periferice*

1. Leucemia limfocitară cronică, leucemia prolimfocitară, limfomul cu limfocite mici (limfom limfocitar cu celule mici, leucemie limfocitară cronică)

Proliferare de limfocite mici, puțin mai/mari decât cele normale, uneori celule mai mari (prolimfocite) constituind pseudofoliculi.

Fenotip: Antigene pan B+ (CD19, 20, 22), CD5+, CD23+, CD11c-/+, CD10-, CD43+, SIgM+, SIgD+/-, CIg-/+.

Genetic: IgH-R+ , IgL-R+, trisomie 12-/+. Interesează persoane în vârstă, predominant bărbați, constituind 90% din leucemiile limfatice cronice. Evoluția este lentă și nu se obțin vindecări definitive. Rar se transformă în forme acute (sindrom Richter).

2. Limfomul plasmocitoid sau imunocitomul

Proliferare de limfocite și celule plasmocitoide uneori degenerate hialin (corpusulii Russel) sau conținând incluzii hialine (corpusculii Dutcher).

Fenotip: SIgM+, SIgD-/+, CIg+, antigene pan B+, CD5-.

Genetic: IgH-R+, IgL-R+.

Interesează persoane în vârstă, de multe ori fiind asociat cu macroglobulinemie Waldenström. Evoluează lent, fără vindecare definitivă. Se poate transforma în limfom cu celule mari.

3.Limfomul cu celule de manta (limfom cu celule clivate mici, mixt cu celule clivate mici și mari sau cu celule mari)

Este o formă nou descrisă de limfom, numele provenind de la faptul că proliferarea limfomatoasă se face sub forma unei mantale largi de celule neoplazice în jurul unor centri germinali reziduali netumorali.[8]

Proliferare de limfocite mici sau medii, cu nuclei rotunzi sau neregulați, nucleoli puțin aparenți, citoplasmă redusă, cu dispoziție difuză, rar nodulară. Hiperplazie de celule dendritice.

Fenotip: antigene pan B+, CD5+, CD10-, CD23-, CD43+, SIgM+, SIgD+.

Genetic: translocație 11:14.

Interesează persoane în vârstă, predominant bărbați. Evoluție moderat agresivă, dar incurabilă. Supraviețuire medie 3-5 ani.

4. Limfomul nodular al centrului folicular. Grade citologice provizorii: I (predominant cu celule mici), II (mixt, cu celule mici și mari), III (predominant cu celule mari), (limfom nodular cu celule clivate mici, mixt sau cu celule mari)

Proliferare de celule ale centrului folicular. În funcție de proporția de celule clivate mici, mari sau neclivate se atribuie gradele menționate care condiționează evoluția. Dispoziție de obicei nodulară, uneori nodulară și difuză, rar difuză.

Fenotip:antigene pan B+, CD5-, CD23-, CD43-, SIgM+, SIgD-/+, rar IgG și IgA.

Genetic: translocație 14:18, bcl-2-R.

Constituie 40% din limfoamele comune, interesând în egală măsură ambele sexe. Evoluție lentă cu supraviețuire medie de 7-9 ani. Se poate observa transformarea în forme difuze.

5.Limfomul cu celule ale zonei marginale

Include o categorie de limfoame cu malignitate redusă, care au fost recunoscute în ultimul timp (9, 10, 11) și nu sunt cuprinse în Formularea de lucru. Apar pe seama proliferării celulelor limfoide situate la periferia foliculilor limfatici, în zona perifoliculară, celule cu proprietăți evolutive spre celule monocitoide B sau plasmocite, interesând cu predilecție zonele interfoliculare și sinusurile. Sunt forme mai rare de limfom,întâlnite mai mult în alte organe, în special în mucoasa tubului digestiv. Pe baza determinărilor imunohistochimice pot fi diferențiate de limfomul cu celule mici sau de cel cu celule clivate mici sau mixt al Formulării de lucru.

Se prezintă sub 3 forme:

(a) Forma extralimfonodulară: Limfomul țesuturilor limfoide asociate mucoaselor (MALT) sau maltomul este un limfom cu malignitate joasă constituit din celule monocitoide, cu citoplasma mai abundentă, dar și celule plasmocitoide sau plasmocite. Apare în mucoase sau structuri glandulare, în special din tractul gastrointestinal, glandele salivare sau lacrimale, plămân, tiroidă, conjunctivă, vezică urinară sau piele. Are evoluție lentă dar poate produce recidive atât în organul de origine cât și în alte organe. Se pare că multe din leziunile gastrice, cutanate, pulmonare, conside-

rate anterior pseudolimfoame datorită caracterului aparent diferențiat al hiperplaziei, erau astfel de maltoame. Poate fi precedat de boli autoimune (Sjögren, Hashimoto) și rareori se poate transforma în limfoame cu celule mari.[12]

(b) Forma limfonodulară: limfomul cu celule monocitoide (formă provizorie) apare în nodulii limfatici și este constituită din limfocite de dimensiuni medii, cu nuclei rotunzi sau ușor dințați și citoplasmă mai abundentă și mai clară. Celulele respective sunt considerate forma neoplazică a celulelor monocitoide observate în nodulii limfatici în toxoplasmoză sau alte adenite reactive.[13]

Fenotip: SIg (mai ales M), CIg ; antigene caracteristice limfocitelor B (CD19, 20, 22, 79a); sunt lipsite de CD5 spre deosebire de limfomul cu celule mici sau cu celule de manta și de CD10 spre deosebire de limfoamele centrului folicular.

Genetic, în unele cazuri s-a observat trisomie 3 sau translocație 11:18.

Clinic, maltomul apare la adulți, mai ales la femei, de obicei în formă localizată, care poate fi vindecată prin excizie chirurgicală. Eradicarea infecției cu Helicobacter poate duce la regresiunea leziunilor.[14] Deși boala evoluează lent, formele diseminate nu pot fi vindecate cu tratamentul disponibil; rar se transformă în limfom cu celule mari. Formele limfonodulare apărute de multe ori la persoane suferind de boli autoimune, dar și independent de acestea, prezintă aceeași evoluție.

6. Limfomul zonei marginale splenice

(c) A treia formă de limfom cu celule ale zonei marginale a fost descrisă pe baza observației unor cazuri de limfom splenic interesând atât pulpa albă cât și pulpa roșie fiind format aparent pe seama proliferării celulelor zonei marginale sau a celulelor de manta.[15] Prezintă unele diferențe microscopice și clinice față de cele două forme anterioare. Uneori este asociat cu o formă rară de leucemie cu celule viloase, asemănătoare dar diferită de leucemia cu celule păroase: limfocitele sangvine prezintă scurte prelungiri viloase, uneori cu distribuție polară.

Microscopic este caracteristică proliferarea de limfocite mici, dar și celule mai mari, cu nuclei de formă neregulată, cu citoplasmă mai abundentă, cu aspect monocitoid. Proliferarea se face în jurul foliculilor splenici care pot prezenta centri germinali reziduali, atrofici sau hiperplazici, dar și în pulpa roșie.

Fenotipul este similar formelor precedente.

Clinic este caracteristică interesarea măduvei hematogene și diseminarea leucemică în lipsa hipertrofiei limfonodulare. Evoluează lent, splenectomia producând remisiuni persistente.

7. Leucemia cu celule păroase

Se caracterizează prin splenomegalie cu pancitopenie, susceptibilitate crescută la infecții și prezența în sânge de rare celule caracteristice, cu prelungiri filiforme. Interesează persoane adulte. Măduva hematogenă conține totdeauna grămezi de celule relativ mari, cu citoplasma abundentă, cu nuclei relativ mici, fără nucleoli, cu aspect de fagure de miere. În splină, pe lângă pulpa albă atrofică, pulpa roșie este infiltrată de celule neoplazice care delimitează spații conținând sânge. Celulele conțin în mod caracteristic fosfatază acidă tartrat rezistentă.

Fenotipic prezintă SIgM, CD19,20,22 și 79a; prezența antigenelor CD11c, CD25 și mai ales CD103 permite diagnosticul diferențial cu alte limfoame.

Genetic există rearanjări ale genelor care prescriu lanțurile grele și ușoare de Ig.

Insensibilă la chimioterapia uzuală a limfoamelor, s-au obținut remisiuni îndelungate cu interferon sau 2-clor-dezoxiadenozină, după cum s-au observat și remisiuni spontane.

8. Plasmocitomul sau mielomul plasmocitar

Se prezintă sub formă de tumori multiple plecate din măduva hematogenă (mielom multiplu), dar există și forme solitare, osoase și extraosoase, constituite din plasmocite mature sau imature.

Imunohistochimic: SIg-, CIg+ în special G și A, rar D și E, dar numai lanțuri ușoare; cele mai multe antigene B sunt negative (CD19,20,22) dar pot fi puse în evidență CD38, 43, 45, 56, 79a.

Genetic, genele IgH și L sunt rearanjate sau dispărute.

Majoritatea formelor solitare osoase progresează în forme multiple, numai 10-20% din formele extramedulare având această evoluție.

9. Limfomul cu celule mari difuz

Constituie cam 30-40% din LMNH. Apare la orice vârstă, inclusiv în copilărie, dar are predilecție pentru decada a șasea. Nodulii limfatici se hipertrofiază rapid; în 40% din cazuri poate fi extranodular. În ciuda malignității sale s-au obținut rezultate bune, chiar vindecări, cu un tratament agresiv. Formele imunoblastice au o comportare mai malignă și sunt mai rezistente la tratament.

Microscopic este constituit din celule mari, cu nucleu cel puțin dublu față de cel al limfocitelor normale, cu aspect veziculos și nucleoli evidenți; citoplasma este bazofilă. Este un amestec de celule mari cu aspect neclivat și imunoblaști; unele cazuri pot conține până la 40% limfocite T sau histiocite semănând cu limfoamele cu celule T sau cu limfomul Hodgkin.

Imunofenotipic, celulele neoplazice sunt SIg+/-, CIg-/+ și conțin antigenele caracteristice celulelor B (CD19,20,22,79a).

Genetic s-au pus în evidență rearanjări ale genei bcl-2 care inhibă apoptoza, uneori ale genei c-myc care stimulează acest fenomen.

Limfomul cu celule mari mediastinal sau timic reprezintă un subtip particularizat de predilecția sa pentru decada a patra și incidența mai mare la femei. Apare ca o masă tumorală care plecând din timus invadează mediastinul anterior producând compresiuni importante. Poate prezenta metastaze în diferite organe. Aspectul microscopic este similar, uneori proliferarea neoplazică fiind asociată cu un proces de scleroză. Imunofenotipic sunt prezente antigenele B (CD19, 20, 22, 79a), uneori CD45sau 30. Considerat rezistent la tratament, în ultimul timp s-au obținut rezultate similare celor din alte limfoame cu celule mari.

10. Limfomul Burkitt

Se întâlnește în special la copii, fiind cea mai frecventă tumoare malignă a copiilor din regiunile ecuatoriale. Interesează cu predilecție oasele, mai ales maxilarele și diferite viscere sau nodulii limfatici. Constituie și în alte regiuni până la o treime din limfoamele infantile.

Aspectul microscopic este caracteristic, proliferare monomorfă de celule de dimensiuni medii, cu nuclei rotunzi, conținând nucleoli multipli bine evidențiați și citoplasmă relativ abundentă, bazofilă, cu vacuole lipidice. Mitozele sunt numeroase. Prezența constantă de macrofage hipertrofiate conferă leziunii aspectul de cer înstelat. Celulele tumorale conțin SIgM și antigene B (CD19, 20, 22, 79a) dar și CD10, fiind CD5 și CD23 negative. Genetic este caracteristică translocația cromozomială 8: 14, mai rar 2:8 sau 8:22. La majoritatea bolnavilor africani și la 20-45% din cazurile netropicale asociate cu SIDA se pun în evidență structuri ale virusului Epstein-Barr.

În ciuda agresivității, tumoarea este curabilă când este surprinsă în stadiu timpuriu, mai ales în forma endemică.

11. Limfomul similar Burkitt cu malignitate ridicată (entitate provizorie) apare mai ales la adulți, uneori imunodeficienți, interesând mai frecvent nodulii limfatici decât alte organe. Microscopic este constituit din celule cu dimensiuni intermediare între cele din limfomul Burkitt și cele din limfomul cu celule mari, cu mitoze numeroase, cu sau fără aspect de cer înstelat. Imunohistochimic prezintă uneori SIg sau CIg și antigene B caracteristice (CD19, 20, 22, 79a), sunt CD5-, frecvent șiCD10-.

Evoluția la adulți este agresivă, de multe ori fatală, iar la copii este asemănătoare limfomului Burkitt.

B. Neoplasme cu celule T și probabil NK

I. Neoplasme cu celule T precursoare

Limfomul și leucemia cu limfoblaste T

Survine la adolescenți sau adulți tineri de sex masculin, rar la persoane în vârstă. Constituie 40% din limfoamele infantile și 15% din leucemiile limfoblastice. Este caracteristică masa tumorală mediastinală și timică cu creștere rapidă, asociată cu limfadenopatie periferică, ce poate apărea și independent.

Celulele neoplazice sunt identice cu cele din limfomul limfoblastic cu celule B. Sunt însă constant CD7 și CD3 pozitive, uneori și CD2 și CD5. Uneori se întâlnesc și antigene NK, CD 16 și CD57. Netratată, boala duce rapid la un deznodământ fatal dar s-au obținut și vindecări.

II. Neoplasme cu celule T și NK periferice

1. Leucemia limfocitară cronică cu celule T

Leucemia prolimfocitară cu celule T

Constituie 1% din leucemiile limfatice cronice și până la 20% din leucemiile prolimfocitare. Celulele neoplazice prezintă nuclei cu multe neregularități, nucleoli evidenți și citoplasmă mai abundentă decât în formele respective cu celule B.

Sunt CD7+, putând conține și alte antigene T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD25). Are o comportare mai agresivă decât corespondenta cu celule B și este mai puțin sensibilă la tratament.

2. Leucemia cu limfocite cu granulații mari se caracterizează prin limfocitoză persistentă până la 20.000/mm³, adesea asociată cu neutropenie. Celulele prezintă nuclei ovali sau rotunzi, cu rari nucleoli, dispuși excentric într-o citoplasmă albastră palidă, conținând granulații azurofile mari. Fosfataza acidă este pozitivă. Celulele sunt CD2, CD3, CD16 pozitive. Celulele NK sunt CD2 și CD16 pozitive. Evoluția este cronică; în Asia se întâlnesc cazuri cu debut acut și evoluție mai agresivă, asociate cu infecție cu virusul Epstein-Barr.

3. Micoza fungoidă și sindromul Sézary apare la adulți, producând leziuni cutanate maculare sau nodulare, uneori eritrodermie generalizată, urmate de hipertrofie limfonodulară, uneori de diseminare leucemică (sindrom Sézary).

Este caracteristică infiltrația dermului papilar cu celule limfoide mici și mari, cu prezența de mici grămezi de celule limfoide în epiderm (abcese Pautrier). Rar, infiltrația limfoidă se limitează la epiderm (boala Woringer-Kolopp). Proliferarea limfoidă interesează ulterior nodulii limfatici. Se poate transforma în limfom cu celule mari. Celulele neoplazice sunt CD4+, mai rar CD8+.

4. Limfomul cu celule T periferice reprezintă mai puțin de 15% din limfoame, fiind frecvent în

unele regiuni geografice. Survine la adulți, producând leziuni limfonodulare generalizate, asociate cu interesări cutanate și viscerale. Microscopic se prezintă sub forma unei proliferări polimorfe de celule limfoide, uneori interfoliculare; predomină celule cu aspect limfoepitelial (limfomul cu celule limfoepiteloide Lennert) sau se întâlnesc interesări particulare predilecte (limfomul cu celule T hepatosplenic, limfomul cu celule T paniculitic subcutanat). Aspectul imunohistochimic este variabil, CD4 este mai frecvent decât CD8, dar lipsesc în general antigenele B.

Boala evoluează de obicei agresiv dar se întâlnesc remisiuni terapeutice uneori mai importante decât în formele similare de limfoame B.

Limfomului cu celule T periferice deseori sistemul REAL îi adaugă alte câteva, dintre care primele patru constituie subtipuri cu evidente particularități structurale, imune, genetice și clinice, reprezentând variante specifice ale limfomului cu celule T periferice.

5. Limfomul cu celule T angioimunoblastic, considerat ani de zile[16] o leziune limfoproliferativă cu potențial de transformare malignă.

6. Limfomul angiocentric, denumit uneori granulomatoză limfomatoidă.

Ambele leziuni au fost incluse împreună cu hiperplazia angiofoliculară Castleman și sarcomul Kaposi într-un grup de leziuni angiolimfoproliferative cu variat potențial de transformare limfomatoasă sau sarcomatoasă.[17]

7. Limfomul cu celule T intestinal se întâlnește de obicei la persoane cu enteropatie enzimatică, dar și în lipsa acestei tulburări. Celulele neoplazice sunt CD3, CD7, uneori CD8 pozitive.

Mai sunt incluse între limfoamele cu celule T periferice:

8. Limfomul și leucemia cu celule T ale adultului; este urmarea infecției cu virusul uman al limfomului și leucemiei cu celule T, frecvent în anumite regiuni (Japonia, Africa, Marea Caraibilor), rar în alte țări.

9. Limfomul anaplazic cu celule mari T sau nule este o formă rară de leziune limfomatoasă care apare la orice vârstă, inclusiv sub 20 de ani, cu interesare limfonodulară sau extralimfonodulară, uneori cu debut cutanat. Celulele neoplazice sunt caracterizate fenotipic de antigenul CD30 și Ki-1, demonstrând o capacitate proliferativă ridicată. Evoluează similar cu celelalte limfoame cu celule mari, fiind agresiv dar potențial curabil; forma cutanată evoluează lent și poate regresa spontan.

10. Limfomul anaplazic cu celule mari similar Hodgkin (entitate provizorie) este caracterizat de un aspect microscopic amintind mai curând boala Hodgkin, dar având un profil imunohistochimic de limfom anaplazic cu celule mari. Interesează adulți tineri, prezentând mase limfonodulare periferice și mediastinale, cu creștere rapidă care nu reacționează favorabil la tratamentul pentru boală Hodgkin, ci la terapia agresivă corespunzătoare limfoamelor nehodgkiniene cu celule mari.

Cazuri neclasificabile

Autorii sistemului REAL consideră neclasificabile cazurile de leziuni limfomatoase care nu corespund nici uneia din categoriile definitive sau provizorii specificate, de natură B sau T sau fără să se poată preciza nici una din aceste origini, uneori nici chiar natura hodgkiniană sau nehodgkiniană a leziunilor limfomatoase, cu malignitate joasă sau ridicată. Dificultățile de identificare sunt de multe ori urmarea unor deficiențe tehnice, inclusiv ale metodelor imunohistochimice și genetice.

III. Discuții în legătură cu clasificarea REAL

Ca orice întreprindere dificilă, elaborarea sistemului REAL a suscitat o serie de discuții și critici din partea unor specialiști, dintre care cele mai importante par următoarele:

1. În sistemul REAL nu mai este menționat limfomul histiocitar, cum denumise Rappaport, în 1956,[18] vechiul reticulosarcom; nu se dă o explicație motivului acestei omisiuni. În clasificările anterioare, Lukes și Collins[19] sau Lennert,[20] se menționase faptul că în urma determinărilor imunologice, limfomul histiocitar apare rar, ceea ce mai înainte fusese recunoscut ca atare, reprezentând forme puțin diferențiate de limfoame limfocitare.

Formularea de lucru, menținând limfomul histiocitar în categoria formelor diverse de limfom, menționează că afirmarea naturii histiocitare a unui limfom pe considerente microscopice este discutabilă. Un diagnostic sigur nu se poate face decât prin studii electronooptice sau imunohistochimice.

Recent, Rosai[21] crede că limfoamele histiocitare sunt rare dar că totuși există astfel de leziuni. Aspectul lor microscopic este variat, ele putând apărea de multe ori în afara nodulilor limfatici, în splină, piele, oase sau intestin.

Microscopic, celulele tumorale sunt mari, cu nuclei de formă variabilă și citoplasmă abundentă, de obicei acidofilă. Imunofenotipic, sunt lipsite de antigenele caracteristice celulelor B și T și prezintă antigene caracteristice histiocitelor, CD63, CD11c, CD14, CD15, CD32, CD33, Mac-387. În ce privește aspectul genetic, unii specialiști pretind că lipsesc rearanjările genelor de imunoglobuline și de receptori T, în timp ce alții admit existența lor.

2. Nu este menționat limfomul compus, termen de asemenea propus de Rappaport[18] pentru a defini existența concomitentă în același țesut sau organ a două forme distincte de LMNH sau asociația mai rară dintre un astfel de limfom și LH. Recunoașterea acestei forme este importantă când cele două tipuri prezintă grade diferite de malignitate. În această situație prognosticul depinde de componenta mai agresivă, chiar dacă diseminările, de exemplu în măduva hematogenă, s-au făcut pe seama componentei mai puțin maligne. Când două tipuri diferite de limfom sunt recunoscute concomitent în două țesuturi sau organe diferite condiția este numită limfom discordant. Majoritatea acestor forme reprezintă probabil expresia biologică și structurală diferită a acțiunii aceluiași factor patogen, după cum există și posibilitatea transformării unei forme în alta.

După Rosai,[21] cele mai frecvente forme de limfom compus sunt următoarele:

- limfoamele limfocitare cu grad redus de malignitate care se transformă în limfoame cu celule mari
- limfoame T cu grad redus de malignitate, cum este micoza fungoidă, care se transformă în limfom cu celule mari
- combinarea formei limfo-histiocitare a LH cu LMNH, în special cu limfomul difuz cu celule mari
- combinarea formelor comune ale LH cu limfomul B cu celule mari, întâlnită mai des în timus; LH poate fi concomitent, să precedă sau să urmeze unui LMNH în acest organ
- combinarea formelor comune ale LH cu limfomul cu celule T periferice
- combinarea LH cu leucemia limfocitară cronică

3. I se poate reproșa sistemului REAL faptul că fiind mai degrabă o listă decât o clasificare, nu există o apreciere a importanței diferitelor tipuri de limfom în funcție de frecvențe lor, acordându-se aceeași importanță unor tipuri rare, chiar excepționale, ca și tipurilor frecvente de limfom.

4. Poate cea mai importantă deficiență, resimțită în special de clinicieni, este lipsa de caracterizare fermă a diferitelor tipuri de limfom, în funcție de evoluție, în forme cu malignitate redusă, intermediară sau ridicată, ceea ce a explicat succesul Formulării de lucru. Această deficiență poate fi remediată prin faptul că aproape toate tipurile de leziuni își găsesc corespondența în Formularrea de lucru și pot fi încadrate în funcție de evoluție. În ce privește noile forme, REAL face de fapt o scurtă caracterizare clinică.

În cei trei ani care au trecut de la publicarea REAL-ului, au apărut de fapt mai multe comentarii care, subliniind meritele sistemului, amintesc și deficiențele, în special această insuficientă caracterizare clinică a diferitelor tipuri de leziuni.[22,23,24,25] În acest sens, la sfârșitul anului 1996 a apărut o interesantă lucrare, rezultat al concluziilor celei de a VI-a Conferințe Internaționale asupra LM de la Lugano, care încearcă tocmai să umple lacuna dintre biologia și clinica LM existentă în clasificarea REAL.[26] Pe baza discuțiilor avute în cadrul menționatei conferințe s-a elaborat o schemă clinică a bolilor maligne ale sistemului limfoid (Tabelul II). Această schemă, respectând cele două grupuri principale, B și T de limfoame maligne ale clasificării REAL, le împarte pe fiecare în trei categorii: I. limfoame indolente (cu risc scăzut), II. limfoame agresive (cu risc intermediar) și III. limfoame foarte agresive (cu risc ridicat).

Tabelul II

SCHEMA CLINICĂ PENTRU BOLILE MALIGNE ALE SISTEMULUI LIMFOID

LINIA CELULARĂ B

I. Limfoame indolente (cu risc scăzut)
Leucemia limfocitară cronică / limfomul cu limfocite mici
Limfomul limfoplasmocitar / imunocitomul / macroglobulinemia Waldenstrom
Leucemia cu celule păroase
Limfomul zonei marginale splenice
Extralimfonodular (limfomul MALT cu celule B)
Limfonodular (monocitoid)
Limfomul nodular al centrului folicular (cu celule mici) gradul I
Limfomul nodular al centrului folicular (cu celule mici și mari) gradul II

II. Limfoame agresive (cu risc intermediar)
Leucemia prolimfocitară
Plasmocitomul / mielomul multiplu
Limfomul cu celule de manta
Limfomul nodular al centrului folicular (cu celule mari) gradul III
Limfomul difuz cu celule mari (incluzând limfoamele imunoblastice și cu celule mari)
Limfomul primitiv mediastinal (timic) cu celule mari
Limfomul similar Burkitt

III. Limfoame foarte agresive (cu risc ridicat)
Limfomul și leucemia cu celule B precursoare, limfoblastice
Limfomul Burkitt / leucemia acută cu celule B
Leucemia cu plasmocite

LINIA CELULARĂ T

I. Limfoame indolente (cu risc scăzut)
Leucemia cu limfocite cu granulații mari tip T și NK
Micoza fungoidă / sindromul Sezary
Leucemia cu celule T a adultului cronică și .... (HTLV1)

II. Limfoame agresive (cu risc intermediar)
Leucemia prolimfocitară
Limfomul cu celule T periferic (entitate provizorie)
Limfomul angioimunoblastic
Limfomul angiocentric
Limfomul cu celule T intestinal
Limfomul anaplastic cu celule mari (T și nule)

III. Limfoame foarte agresive (cu risc ridicat)
Limfomul și leucemia cu celule T precursoare limfoblastice
Limfomul și leucemia cu celule T ale adultului

Includerea în aceste categorii este rezultatul urmăririi clinice a evoluţiei diferitelor tipuri de leziuni în circumstanţele posibilităţilor terapeutice actuale. Ea trebuie să servească ca o orientare generală fără să ducă la schematizarea excesivă a tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

1 Simu G - *Probleme actuale de patologie şi clasificare microscopică a limfoamelor maligne.* Revista Medicală Târgu - Mureş, 1988, 24:16-23

2 *National Cancer Institute sponsored study of calssifications of non-Hodgkin"s lymphomas.* Cancer, 1982; 49:2112-2135

3 Southern EM - *Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis.* J Mol Biol, 1975; 98:503-517

4 Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S et al - *Primer directed enzymatic amplification of DNA with thermostable DNA polymerase.* Science, 1988, 239:487-491

5 Cotran RS, Kumar V, Robbins SL - *Pathologic bases of disease*, ed V W B Saunders Co, Philadelphia, 1994:634-666

6 Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al - *A revised European-American Classification of lymphoid neoplasm.* Blood, 1994; 84:1361-1386

7 Popa R, Quai I, Simu G - *Septicemii postabortum cu stafilococi antibioticorezistenţi.* Obstet Ginecol (Buc), 1958; 6:69-76

8 Weisenburger DD, Kim H, Rappaport H - *Mantle zone lymphoma: a folicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma* Cancer, 1982; 49:1429-1438

9 Isaacson PG, Spencer J - *Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue.* Histopathology, 1987; 11:445-462

10 Cousar JB, McGinn DL, Glick AD et al - *Report of an unusual lymphoma arising from parafolicular B-lymphocites (PBLs) or so-called "monocytoid" lymphocites.* Am J Clin Pathol, 1987; 87:121-128

11 Weiss LM - *Monocytoid B-cell lymphoma.* Hum Pathol, 1991; 22:407-408

12 Chan JC, Ng CS, Isaacson PG - *Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of stomach.* Am J Pathol, 1990; 136:1153-1164

13 Sheibani K, Burke JS, Swatrz WG et al - *Monocytoid B-cell lymphoma.* Cancer, 1988; 62:1531-1538

14 Isaacson PG - *Primary gastric lymphoma.* Brit J Biomed Scien, 1995; 52:291-296

15 Van Kricken JH, von Schilling C, Kluin PM et al - *Splenic marginal zone lymphocytes and related cells in the lymph node. A morphologic and immunohistochemical study.* Hum Pathol , 1989; 20:320-325

16 Lukes RJ, Tindle B - *Immunoblastic lymphadenopathy: a hyperimmune entity resembling Hodgkin"s disease.* New Engl J Med, 1975; 292:1-8

17 Simu G, Bârsu M - *Microscopic studies of the vascular hyperplasia in lymphoid proliferations susceptible to lymphomatous transformation.* Cell Mol Biol, 1985; 31:117-124

18 Rappaport H - *Tumors of the hematopoetic system.* Atlas of tumor pathology, Section 3, Fascicle 8, Armed Forces Inst Pathol, Washington, 1966

19 Lukes R, Collins R - *Immunologic characterization of human malignant lymphomas.* Cancer, 1974; 34:1488-1503

20 Lennert K - *Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome (nach der Kiel Klassification).* Springer- Verlag, Berlin, 1981

21 Rosai J - *Ackerman's Pathology*, ed VIII, Mosby, St Louis, 1996:1710-1737

22 Lennert K - *The proposal for a Revised European American Lymphoma Classification.* Br J Haemathol, 1995; 90:493-497

23 Mason DY, Gatter KC - *Annotation: not another lymphoma classification.* Br J Haemathol, 1995; 90:493-497

24 Longo DL - *The REAL classification of lymphoid neoplasms: one clinician's view.* Prin Pract Oncol Updates, 1995; 9:1-13

25 Joachim HL - *The revised European-American classification of lymphoid neoplasms.* Cancer, 1996; 78:4-9

26 Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B et al - *Lymphoma classification- The gap between biology and clinical management is closing.* Blood, 1996; 88:4085-4089

Medicul și calitatea de funcționar. Implicații juridice

Hecser László, Viorel Hădăreanu

Autorii expun și analizează aspectele legislative privind medicul în societatea civilă. Aceasta este necesară în contextul art.3, alin.2, din Legea nr. 74/1995 în care se stipulează că medicul, în timpul exercitării profesiunii liberale și umanitare, nu este funcționar public. Aceasta pentru că în timpul exercitării profesiunii medicul nu este în serviciul nici unei autorități publice, ci numai în cel al pacientului său. Curtea Supremă de Justiție a României, secția penală (nr. 983 din 24 aprilie 1996), a decis că medicul încadrat într-o unitate medico-sanitară publică este funcționar în sensul legii penale și poate fi subiect activ al infracțiunii de luare de mită. Autorii expun argumentele acestei decizii, precum și alte decizii juridice cu privire la noțiunea de funcționar public, funcționar și calitatea medicului în această conexiune în societatea civilă.

Cuvinte cheie: funcționar public, funcționar, medic

The authors present and analyse the legislational aspects concerning the physicians in the civil society. This is necessary in the context of art.3, alin.2 of the Law 74/1995, which stipulates the physicians, while practicing his liberal and humanitarian profession, is not a civil servant. This on account of the fact that, while practicing his profession, the physician is not in service of any public authority, but in that of his patient. In this matter the Penalty Department of the High Court of Justitice of Romania (No. 983 from April 24, 1996) decided that any physicians employed by a public medico-sanitary unit is a civil servant according to the penal code and therefore can be active subject of the offence of taking a bribe. The authors present the arguments for this and other justitional decisions concerning the notions of public servant, functionary and the quality of physician in the present context in the civil society.

Key words: public servant, functionary, physician

Medicul este acel profesionist de elită care își exercită știința și arta ca pe un sacerdoțiu, ceea ce conferă noblețe particulară profesiunii și îl diferențiază de ceilalți intelectuali. Medicul realizează un apostolat în contextul realității concrete umane și sociale în care are drept la viață spirituală, socială sau de activități recreative. Explicația unor patimi sau excese constă într-un mijloc de nemediată cunoaștere a naturii umane atât de diverse (Terentius "*Homo sum: humani nihil a me alienum puto*").

Tema abordată este legată de fenomenul „plăților tăcute". În această categorie, clarificarea care se impune vizează noțiunea de funcționar, de funcționar public, în conexiune cu profesiunea medicală, cu statutul în această privință a medicului.

De la început trebuie amintit că în Grecia antică medicul a avut calitatea de funcționar public și acest statut l-a făcut apt ca persoană activă în societatea civilă și în fața justiției.

Disciplina de Medicină Legală și Drept Medical, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 01.07 1998
Adresa pentru corespondență: Hecser László, UMF Târgu - Mureș, str Gh Marinescu nr 38

Hotărârea Guvernului României nr. 220 din 30 aprilie 1992 privind aprobarea principiilor de bază ale Statutului medicului în România, capitolul I, art.1, alin.2 precizează că „medicul poartă deplina răspundere a actului medical", iar art. 3 „medicul practician, prin natura umanitară și liberală a profesiunii sale nu este funcționar public și nu va putea fi asimilat funcționarului public".[1]

Legea nr. 74/1995[2] precizează că medicul nu este *funcționar public* (art. 3, alin.2). Din acest motiv medicul nu mai poate fi acuzat de luare sau dare de mită, (art. 254 C.p., luare de mită, și art. 255 C.p., dare de mită), acestea fiind infracțiuni caracteristice numai pentru funcționar. De fapt, în această categorie a infracțiunilor de corupție se includ și traficul de influență (art. 257 C.p.) și primirea de foloase necuvenite (art. 256 C.p.). Aceste infracțiuni sunt de altfel infracțiuni de serviciu sau în legătură cu serviciul (Cod penal, Titlul VI, cap. I). Art. 3, alin. 2 din Legea 74/1995 este clar și explicit: în cursul exercitării profesiunii sale, liberale și umanitare, medicul nu este în serviciul nici unei autorități publice, ci numai în cel al pacientului său.

După Pereţianu,[3] aici ar fi de discutat câteva aspecte despre sistemul de drept în România, căci:

(1) este sau nu luarea de mită o infracțiune care ar trebui să aibă în centru un subiect ce ar trebui să fie purtător al unei autorități publice?

(2) poate sau nu să fie medicul asimilat unui „funcționar" chiar dacă Codul Penal (modificat prin Legea 65/1992) prin funcționar înțelege orice salariat al statului sau al oricărei societăți comerciale, iar acest fapt este contrar spiritului Constituției din 1991?

(3) există aici o situație în care statul totalitar îl obligă pe bolnav să acționeze împotriva medicului său; este sau nu procedeul înscenării flagrantului delict o acțiune firească și corectă a unui stat de drept?

Există opinia că spre deosebire de funcționarul public, medicul nu este în slujba unui cetățean care îi cere un serviciu administrativ. El nu poate lua decizii cu aplicare obligatorie, normată. El nu face decât să recomande un mijloc diagnostic și/sau terapeutic pe care pacientul îl acceptă sau nu în funcție de relația directă dintre părți. De aceea, fapta unui medic de a primi sume de bani sau alte foloase materiale pentru a face un serviciu către un beneficiar - pacientul (chiar etic vorbind, orice faptă de acest gen poate fi blamabilă), nu prejudiciază decât un singur om și nu incumbă nici o autoritate publică. Dacă serviciul nu a fost corespunzător, aceasta este cu totul altă problemă.[3]

Infracțiunea de luare de mită, tocmai pentru că se referă la cei care exercită autoritatea în stat, este o faptă gravă. A îi asimila pe medici unor funcționari (căci de funcționar public nu mai poate fi vorba), înseamnă a exercita o extraordinară presiune asupra lor, cu efecte serioase asupra libertății profesiunii. Acest pericol există cu atât mai mult cu cât practica flagrantului delict este obișnuită și folosită pe scară largă.

Ideea de prevenire a infracțiunii, specifică statului de drept, pare a nu exista, căci la luarea de mită există un „colaborator", acela care o dă. Din nefericire, oricărui medic i se poate înscena flagrant delict de luare de mită. Dar nu aceasta este protecția cetățeanului, dacă acesta este scopul urmărit.

După Pereţianu,[3] medicul liber este bine plătit pentru că este responsabil în fața bolnavului, dar și a corpului din care face parte. Medicului i se cere o mare responsabilitate pentru că el „lucrează" cu spiritul. Rămâne în discuție responsabilitatea versus retribuție. În această privință există referiri și la Codul deontologic.[4,5]

Pentru problematica venitului suplimentar al medicului obținut de la bolnav în cadrul unui serviciu public se pot imagina două tipuri de acțiuni:[3]

(1) schimbarea sistemului de salarizare a medicului - acțiunea poate fi introdusă în cadrul reformei - fiind considerată ca importantă, dar posibil de realizat în 3 - 5 ani în condițiile în care nici acum nu sunt clare modalitățile de acces la fonduri suplimentare (pe care casele de asigurări nu le vor putea oferi);

(2) schimbarea sistemului de interpretare a libertății și responsabilității conform Legii 74/1995, pentru a nu mai oferi poliției și procuraturii motive de flagrant delict pentru mită.

În ce privește aspectul juridic penal, legiuitorul însă se pronunță în sensul că *„medicul încadrat într-o unitate medico-sanitară publică este funcționar în sensul legii penale și poate fi subiect activ al infracțiunii de luare de mită"*. În materie, se expune Decizia Secției penale nr. 983 din 24 aprilie 1996 a Curții Supreme de Justiție.[6]

În cauză, Tribunalul Brașov[7] a condamnat un medic pentru săvârșirea infracțiunii de luare de mită prevăzută în art. 254 alin.1 Codul penal (Sentința penală nr. 52 din 27 aprilie 1995). Instanța a reținut că inculpatul, medic primar, șef de secție și coordonator pe județ în specialitate, a pretins și a primit bani sau alte bunuri de la unele femei internate în spital, pentru îngrijirea mai atentă a copiilor acestora născuți prematur.

Curtea de Apel Brașov[8] a respins apelul inculpatului (Decizia penală nr. 70 din 29 septembrie 1995, Secția penală).

În Decizia de îndrumare menționată a Curții Supreme de Justiție se precizează următoarele:

Recursul inculpatului, prin care se susține că medicul nu are calitatea de subiect activ al infracțiunii de luare de mită, este nefondat. Legea nr. 74 din 6 iulie 1995 privind exercitarea profesiunii de medic, înființarea, organizarea și funcționarea Colegiului Medicilor din România, în art. 3 alin. 2 menționează că: „medicul nu este funcționar public în timpul exercitării profesiunii medicale prin natura umanitară și liberală a acesteia".

Pornindu-se de la această prevedere, în motivarea recursului se face distincția între „actele medicale propriu-zise, dominate în sensul lor umanitar", și „actele de administrație, funcționărești, pe care un medic le poate desfășura într-o funcție administrativă, care nu au nici o tangență cu actul medical în sine". În raport cu aceasta se susține că în primul caz, având în vedere natura activității, medicul nu este funcționar, deci nu poate avea calitatea de subiect activ al infracțiunii de luare de mită, pe când în cel de-al doilea, îndeplinind atribuții funcționărești, poate răspunde pentru săvârșirea acestei infracțiuni.

În soluționarea recursului, prima problemă care urmează a fi lămurită se referă la natura juridică a Legii nr. 74/1995 privind exercitarea profesiunii de medic și anume dacă aceasta este sau nu o lege penală.

Prin „lege penală" - se arată în art. 141 din Codul penal - se înțelege „orice dispoziție cu caracter penal cuprinsă în legi sau decrete". Substanțial, această normă explicativă privește acele dispoziții care au caracter penal, adică dispoziții care prevăd incriminări și sancțiuni penale.

Legea penală include pe lângă Codul penal și legi penale speciale - legi cu caracter exclusiv penal (adică legi care prevăd incriminări și pedepse altele decât cele din Codul penal și în completarea acestuia), precum și dispoziții penale cuprinse în legi speciale, respectiv în legi ce au ca obiect reglementarea diferitelor domenii ale vieții sociale și în legătură cu care sunt prevăzute și unele incriminări și pedepse (de exemplu, Decretul nr. 328/1966 privind circulația pe drumurile publice).

Legea privind exercitarea profesiunii de medic este, în ansamblul său, o lege cu caracter civil, al cărei obiect de reglementare îl constituie relațiile sociale ce se statornicesc în domeniul activității medicale.

Necuprinzând dispoziții care incriminează fapte specifice acestui domeniu, pentru a putea face parte din categoria legilor nepenale cu dispoziții penale, această lege nu este penală. Având în vedere natura juridică a legii, nu se poate vorbi nici de aplicarea principiului mitior lex, consacrat în art. 13 din Codul penal. Acesta articol se referă la *aplicarea legii penale mai favorabile* și stipulează că: „(1) în cazul în care de la săvârșirea infracțiunii până la judecarea definitivă a cauzei a intervenit una sau mai multe legi penale, se aplică legea cea mai favorabilă; (2) când legea anterioară este mai favorabilă, pedepsele complementare care au corespondent în legea penală nouă se aplică în conținutul și limitele prevăzute de aceasta, iar cele care nu mai sunt prevăzute în legea penală nouă nu se mai aplică".

Cea de a doua problemă la care se referă motivația juridică cuprinde lămuririle privind aplicarea dispozițiilor art. 254 alin. 1 din Codul penal, pornindu-se de la enunțul din Legea nr. 74/1995, că medicul nu este „funcționar public", deci nu poate fi subiect activ al infracțiunii de luare de mită.

În raport cu textul explicativ cuprins în art. 147 din Codul penal referitor la noțiunea de „funcționar", singurul care interesează în aplicarea legii penale față de mențiunea din art. 3, alin. 2 din Legea nr. 74/1995, se constată că în timp ce art. 147 are în vedere un raport juridic ce privește legea penală și a cărui principală caracteristică o constituie calitatea persoanei ce reprezintă autoritate de stat (a cărei prestigiu este apărat și prin incriminarea faptei de luare de mită), art. 3 alin. 2 privește un raport de drept civil stabilit între medic, ca specialist, și pacientul care recurge la cunoștințele acestuia.

Din cele arătate, se menționează în decizia penală a Curții Supreme de Justiție se desprinde ideea că cele două texte de lege nu se exclud deoarece reglementează situații și finalități deosebite. În primul rând, persoana este subiect de drept penal reprezentând o autoritate de stat al cărui prestigiu trebuie ocrotit, iar în cel de-al doilea, persoana este subiect de drept civil cu drepturi și obligații anume prevăzute de lege.

Așa fiind, aplicarea legii penale intervine în toate situațiile în care s-a încălcat relația dintre medic și autoritatea pe care o reprezintă, și nu între medic și pacient. Medicii încadrați în unități medico-sanitare din rețeau publică, așa cum este și cel în cauză, sunt funcționari în sensul legii penale (singura care interesează), deoarece în calitate de salariați exercită o însărcinare în serviciul unei instituții de stat. În consecință, faptele inculpatului medic primar, șef de secție din cadrul unui spital județean, de a fi primit de la mai multe persoane bani sau bunuri pentru a acorda îngrijire deosebită unor copii născuți prematur, constituie infracțiunea de luare de mită. În limbajul medical, îngrijirea deosebită poate acoperi și noțiunea de îngrijire preferențială.

În completarea celor expuse, în materie juridică, se prezintă și Decizia nr. 76 din 22 aprilie 1997 a Curții Constituționale[9] referitoare la excepția de neconstituționalitate a prevederilor art. 258 alin. 1 și 2 din Codul penal. Decizia s-a pronunțat asupra recursului declarat împotriva Deciziei Curții Constituționale nr. 81 din 15 iulie 1996, prin care s-a respins ca vădit nefondată excepția de neconstituționalitate a prevederilor art. 258 alin. 1 și 2 din Codul penal invocat de inculpat. Pentru a pronunța decizia, s-a reținut că prin art. 258 alin. 1 din Codul penal, dispozițiile referitoare la noțiunea de funcționar au fost extinse și la cea de alți salariați în cadrul organizațiilor prevăzute de art. 145 din Codul penal, iar prin alin. 2 al aceluiași articol, dispozițiile art. 254, 256 și 257 Cod penal au fost extinse și asupra salariaților societăților comerciale cu capital privat, la administratorii și la cenzorii acestora. În legătură cu noțiunea de funcționar și alți salariați, s-a reținut că aceștia au mai făcut obiectul controlului de constituționalitate, iar Curtea a statuat în mod constant că reglementările referitoare la aceste noțiuni, inclusiv cele legate de infracțiunile săvârșite de funcționari, sunt de nivelul legii, astfel încât ele nu pot fi neconstituționale întrucât nu încalcă o prevedere expresă a Constituției; de asemenea, s-a mai reținut că în ceea ce privește noțiunea de funcționar, în conformitate cu art. 72 alin. 3, lit. l din Constituție, statutul funcționarului public se reglementează prin lege organică, deci conceptul

de funcționar este de domeniul legii și nu al Constituției, așa cum s-a statuat prin Decizia Curții Constituționale nr. 38 din 27 aprilie 1994, definitivă.

În recurs au fost invocate următoarele motive:

-soluția s-a întemeiat numai pe punctul de vedere al Guvernului, întrucât cele două Camere ale Parlamentului nu le-au comunicat;

-completul de fond a avut în vedere „analogii, extinderi, cutume sau practici judiciare" deși, în speță, nu erau aplicabile deoarece în elaborarea Codului penal nu au existat societăți private;

-în decizie se face referire la statutul funcționarului public și nu la cel al funcționarului unei societăți private, făcându-se abstracție de faptul că și în considerente se recunoaște că însuși conceptul de funcționar public este în afara Constituției, deci neconstituțional;

-un funcționar al unei societăți comerciale cu capital privat nu poate fi subiect activ al infracțiunii de luare de mită.

Curtea, având în vedere decizia atacată, motivele de recurs invocate, raportul întocmit de judecător-raportor, prevederile art. 258 alin. 1 și 2 din Codul penal raportate la dispozițiile Constituției și ale Legii nr. 47/1992 a reținut:

-Critica referitoare la lipsa opiniei celor două Camere ale Parlamentului nu este fondată pentru că aceasta nu este de natură să atragă după sine netemeinicia deciziei.

-Curtea Constituțională este obligată să solicite potrivit art. 24 alin. 3 din Legea nr. 47/1992 punctele de vedere ale celor două Camere ale Parlamentului și Guvernului, autorități care nu au obligația de a le comunica, textul citat având caracter supletiv.

-Opinia comunicată a Guvernului constituie temeiul unic pe baza căruia s-a pronunțat decizia.

-Lipsa punctelor de vedere ale celor două Camere ale Parlamentului nu are nici o consecință asupra soluției.

Al doilea motiv de recurs incriminează dispozițiile vechiului Cod penal - pe vremea elaborării acestuia nu existau unități comericale cu capital privat -; are în vedere modificarea Codului penal de către Parlament prin Legea nr. 65/1992 în vederea combaterii corupției în orice domeniu. În acest sens se precizează că: „dispozițiile art. 254, 256 și 257 privitoare la funcționari se aplică și salariaților din cadrul societăților comerciale cu capital privat, precum și administratorilor și cenzorilor acestora". Ulterior, prin Legea nr. 140/1996, publicată în Monitorul Oficial al României Partea I, nr. 289 din 14 noiembrie 1996, Codul penal a fost modificat din nou, prevăzându-se că dispozițiile art. 246-250 care incriminează abuzul și neglijența în serviciu săvârșite de funcționari publici se aplică și celor funcționari.

Nici susținerea potrivit căreia în decizie se face referire la statutul funcționarului public și nu la cel al funcționarului unei societăți private, ca în cazul în speță, nu poate fi primită. Completul de fond a constatat că în legătură cu noțiunea de funcționar și alți salariați, folosite în conținutul unor dispoziții ale legii penale, prin Decizia nr. 35 din 27 aprilie 1994, rămasă definitivă prin Decizia nr. 108 din 9 noiembrie 1994,[11] publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 399 din 7 decembrie 1994 și prin Decizia nr. 38 din 27 aprilie 1994, definită prin Decizia nr. 10 din 25 ianuarie 1995, publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 36 din 17 februarie 1995[10], Curtea Constituțională a statuat că reglementările referitoare la aceste noțiuni sunt de nivelul legii și nu de nivel constituțional. S-a reținut astfel că potrivit art. 72 alin. 3 din Constituție[12], statutul funcționarului public se reglementează prin lege organică, situație în care conceptul general de funcționar nu poate fi de nivel constituțional. Întrucât potrivit art. 145 alin. 2 al Constituției, deciziile Curții Constituționale sunt obligatorii și deoarece nu au intervenit elemente noi care să determine schimbarea practicii consacrate a Curții, în mod întemeiat, la judecata de fond, excepția a fost respinsă ca vădit nefondată.

De asemenea, nici ultimul motiv al recursului potrivit căruia un funcționar al unei societăți comerciale cu capital privat nu poate fi subiect activ al infracțiunii de luare de mită nu este fondat. Se constată că, în realitate, recurentul nu a contestat constituționalitatea art. 254 din Codul penal privind infracțiunea de luare de mită pentru care a fost trimis în judecată, ci se referă exclusiv la aprecierea calității de funcționar. În situația în care nu se invocă probleme de ordin constituțional, ci una de interpretare și de aplicare a legii, acestea sunt de competența exclusivă a instanțelor judecătorești. (Temeiul dispozițiilor: art. 144 lit. c, art. 145 alin. 2 din Constituție, art. 13 alin. 1 lit A.c, art. 25 și art. 26 din Legea nr. 42/1992).

Rămâne în discuție, în contextul definiției privind calitatea de funcționar (funcționar public) și infracțiunile contra autorității în particular, ofensa adusă autorității (art. 238 C.p.) și ultrajul (art. 239 C.p.).[13] Aceste articole din legea penală s-au modificat și urmează a fi publicate.

Constituția României precizează că „nimeni nu este mai presus de lege" (art. 16). "*Errare humanum est*", dar "*Peccare licit nemini*" (Cicero, Paradoxa III, 1). În nici un mod, indiferent de situație, rang, poziție socială, greșeala nu e permisă și, în principiu, nu poate fi acceptată nici persoanelor de bună-credință, adică celor care n-au știut că săvârșesc o faptă pedepsită de lege ("*nemo consetur legem ignorare*") sau de morală.

BIBLIOGRAFIE

1 Hotărârea Guvernului României nr. 220 din 30 aprilie 1992, privind aprobarea principiilor de bază ale statului medicului din România. Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 108/1992

2 Peretianu D - *Dreptul disciplinar.* BCFM, 1997:99

3 Nicolescu D - *Introducere în dreptul disciplinar al corpului medical I.* BCFM, 1997:99

4 Nicolescu D - *Introducere în dreptul disciplinar al corpului medical II.* BCFM, 1997:100

5 Legea nr. 74 din 6 iulie 1995. Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 149 din 14 iulie 1995

6 Decizia Secţiei penale nr. 983 din 24 aprilie 1996, Curtea Supremă de Justiţie a României

7 Sentinţa penală nr. 52 din 27 aprilie 1995, Tribunalul Braşov

8 Decizia nr. 70 din 29 septembrie 1995, Secţia penală, Curtea de Apel Braşov

9 Decizia nr. 76 din 22 aprilie 1997, Curtea Constituţională, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 236/1997

10 Decizia nr. 10 din 27 aprilie 1994, Curtea Constituţională, def. Decizia nr. 108 din 9 noiembrie, Curtea Constituţională, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 339 din 7 decembrie 1994

11 Decizia nr. 38 din 27 aprilie 1994, Curtea Constituţională, def. Decizia nr. 10 din 25 ianuarie 1995, Curtea Constituţională, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 36 din 17 februarie 1995

12 Constituţia României, 1991

13 Codul Penal şi Codul de Procedură Penală, 1992

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

The study of the efficacy of some preservers used in wine-growing as for bacterial flora present in raw wine, using the method of scattering of laser radiation

Mihai Olariu[1], Ion Nicolaescu[1], Péter Mihály[2]

Lucrarea de faţă prezintă o încercare de extindere a metodei împrăştierii radiaţiei laser la studiul eficacităţii pe care o au conservanţii utilizaţi în industria vinului asupra procesului de multiplicare a florei totale de microorganisme prezentă în vinul neprelucrat. În acelaşi timp am încercat să stabilim dependenţa eficacităţii conservaţilor analizaţi ca funcţie de concentraţie, precum şi concentraţia minimă de conservant care realizează o blocare totală a procesului de înmulţire a microorganismelor. Conservaţii au fost: anhidrida sulfuroasă, acidul sorbic, sorbatul de potasiu şi acidul tartic. Rezultatele arată că în concentraţii egale, acidul sorbic are cea mai mare eficacitate. Anhidrida sulfuroasă, analizată în mod special, deoarece are cea mai frecventă utilizare, s-a situat pe locul secund. Graficul demonstrează că eficienţa anhidridei sulfuroase e de 100% în concentraţie de 200 mh/l şi este neglijabilă la o concentraţie mai mică de 50 mg/l. Pentru acidul sorbic blocarea totală a procesului de multiplicare se realizează la valori de cel puţin 150 mg/l.

Cuvinte cheie: metoda împrăştierii radiaţiei laser

The paper presents an attempt of extending the method of laser radiation scattering in studying the efficacy of preservers used in wine-growing as for the proliferation process of the total flora of microorganisms present in raw wine. At the same time, we tried to point out the dependence of the efficacy of the analysed preservers as a function of concentration, as well as the minimum concentration of preserver causing a total blocking of the multiplication process of microorganisms. The analysed were: sulphurous anhydride, sorbie acid, potassium sorbate and preservers and the tartric acid. The results show that in equal concentrations the maximum efficacy was found in the case of sorbic acid. The second place was held by sulphurous anhydride. The efficacy of sulphurous anhydride is 100% in a total concentration of 200 mg/l and it is negligible in a concentration of less than 50mg/l. For the sorbid acid the complete blocking of multiplication process happens at values less than 150 mg/l.

Key words: method of laser radiation scattering

The paper presents an attempt of extending the method of laser radiation scattering[1-4] in studying the efficacy of preservers used in wine-growing as for the proliferation process of the total flora of microorganisms present in raw wine. The researches that were made, first of all aimed at establishing the possibilities of approaching such problems by the biophysical method. We have also tried to point out the dependence of the efficacy of the analysed preservers as a function of concentration, as well as the minimum concentration of preservers causing a total blocking of the multiplication process of microorganisms. The analysed preservers were the following: sulphurous anhydride, sorbic acid, potassium sorbate and tartric acid.

[1]Disciplina de Biofizică, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
[2]Disciplina de Microbiologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie:21.04.1997
Adresa pentru corespondenţă: Mihai Olariu, UMF Târgu - MUreş.

MATERIAL AND METHOD

The cellular activity, the multiplication speed of the microorganisms and its modification depending on the action of some chemical factors can be analysed through the process of evolution in time of the intensity of light scattering at certain observation angles picked conveniently and we also know how the scattered intensity depends on the microoranisms concentration in the studied probe.[5] Because the slope of these curves express the multiplication speed of germs, it follows that graphically the effect of some preservers comparing those curves with one obtained from a standard probe prepared without preserver.[6]

We estabilished the scattering angle at 60°, because at this angluar value, the scattering intensity increases the fastest at the same time as the number of microorganism increases in the probe,

the function being exponential. The installation used was a He-NE laser, LG-6, made at the Institute of Physics of Bucharest, and we adapted it in such a way as to use the laser as a light source. The measurements were made in a light vertically polarized at 6.328 Å. The electrical signal was measured with an electronical milivoltmeter "Electronica by -1".

The analyses were made directly in the cell culture medium. This was a liquid medium, especially made for such analyses and determinations, so that the fenomenon of light absorbtion does not veil the scattered intensity. The medium was inseminated with a mixed flora of microorganism isolated on a solid medium directly from the raw wine. The suspension of microorganisms so obtained were analysed periodically for 30 hours; during this period the suspensions were kept at 37°C for incubation. Beforehand, these probes had been treated with different quantities of the studied preservers. One of the probes, without preserver was used as standard probe to point out the efficacy of the preserver.

RESULTS

In order to obtain a comparison among the efficacies of the preservers used currently in wine industry, we plot the curves $I = f(t)$ for those probes that have preservers in equal concentrations. Therefore in figure 1 we present the curves that we obtained for that case where each preserver was present in the analysed probe at a concentration of 50 mg/l.

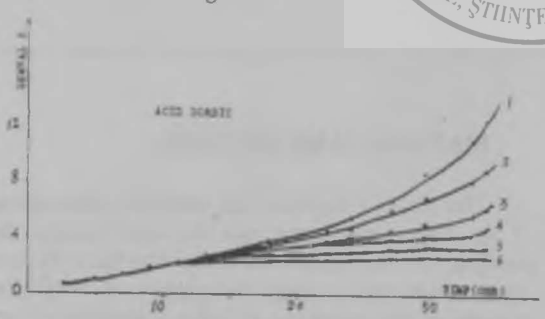


Figure 1. The evolution in time of the number of germs for probes that were treated with different preservers at the same concentration. 1 - standard probe; 2 - tartic acid; 3 - potassium sorbate; 4 - sulphurous anhydride; 5 - sorbic acid.

The efficacy is in inverse proportion with the slope of that curve. We can easily notice that the maximal efficacy is present at the curve nr.5, which corresponds to sorbic acid. In the order of efficacy it is followed by sulphurours anhydride which, owing to the fact that it is the most frequently used, it was analysed in a special way. To establish how the concentration of the substance affects the process of multiplication of germs, in figure 2 was present the curves obtained for those probes where the concetration

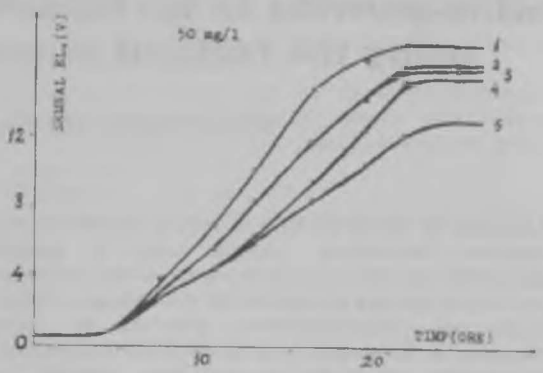


Figure 2. The evolution in time of the number of germs for probes that contain sulphurous anhydride in different concentrations; 1 - standard probe; 2, 3, 4, 5, 6, 7 - probes that contain sulphurous anhydride in concentrations of 12,5; 25; 50; 100; 150 and 200 mg/l.

Analysing the curves we are showen that a significant effect is present only at the values of concentration bigger than 100 mg/l (curves 5, 6, 7). Remarkably is the fact that at a concentration of 200 mg/l (curve 7) the number of microorganisms does not increase in time, so that the process of multiplication of germs in completely blocked. In other words, the curve slope is anulled and the multiplication speed of the germs is equal to zero. All of these can be noticed after an incubation time of 5 hours. Determining graphically the curves slope obtained at concentrations under 200 mg/l we come to the conclusion that the proliferation spedd depends on the incubation time and increases at the same time with the concentration after a curve that has an infection point at approximatly 50 mg/l.

The efficacy of the presevers at a certain concentration can be calculated in percentage if we admit that at a zero concetration (the standard probe) the efficacy is nought and at 200 mg/l the efficacy is 100%. The calculuis done on the curves that we presented in figure 2 show that efficacy of sulphurous anhydride varies in accordance with the concentration, after a rising curve which has the form of a sigmoid. The final number of germs that we reach in the analysed probes can be, also, calculated in percentages comparing it whit the

standard probe. It decreases at the same time as the preserves concentration increases, but depends also on the nutritive qualities of the medium. In the case of sulphurous anhydride at the concentration of 200 mg/l we obtain a number of

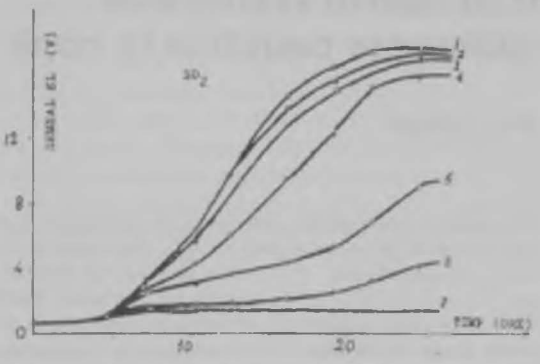


Figure 3. The evolution in time of the number of germs for probes containg sorbic acid in different concentration; 1 - standard probe; 2, 3, 4, 5, 6 - probes containing sorbic acid in concentration of 25; 50; 100; 125 and 150 mg/l.

In figure 3 we present the results of an experiment made for the sorbic acid in the situation when cell culture medium was diluted nutritively, so that during the time set for determinations the number of microorganisms from probe does not reach the saturation point. The curves describe the evolution in time of the number of germs and we obtained them for different concentrations of sorbic acid: 25-150 mg/l. Analysing the curves we prove that the total blockage of the multiplication process can be made for a concentration of a preserver which has at least 150 mg/l and it can be noticed after approximatly 10 hours.

CONCLUSIONS

The method that we presented allows a complex study on the multiplication process (in a liquid medium) of the microbian flora isolated from the raw wine, and we can also analyse the efficacy of the substances that we used in order to preserve the wine.

Among the preservers that we analysed, et equal concentrations, the ascorbic acid has been the most efficacy.

Sulphurous anhydride is used in a total concentration that is less than 50 mg/l and it has a negligible effect. Its efficacy becomes significant at a value of concentration that is more than 100 mg/l.

The total blockage of the proliferation process in the case of sulphurous anhydride (efficacy 100%) appears at a concentration of 200 mg/l and in the case of sorbic acid of 150 mg/l.

The results that we obtained permit a graphical description of the variation of efficacy and of the multiplication speed that depends on concentration.

The method has the advantage of rapidity and a rate of sensibility that is very high. Its disadvantage is that the price of the apparatus is fairly high.

REFERENCES

1. Kerker M - *The scattering of light*, Academic Press New - York and London, 1969
2. Earnshaw JC, Stewer MW - *The aplication of laser light scattering to the study of biological motion*, Plenum Publishing New - York, 1983
3. Wyatt PJ - *Light scattering in the microbial world*, Journal of Colloid and Interface Science, 1972; 39:479-491
4. Berkman MR, Wayatt PJ - *Differential light scattering measurements of heattreated bacteria*, Appl Microbiology, 1970; 20:515-512
5. Olariu M, Péter M - *Rezultatele experimentale privind efectul concentrației la împrăștierea radiației laser pe microorganisme vii*, Revista Medicală, 1974; 1:53-55
6. Olariu M, Csat Z - *Controlul bacteriologic al emulsiilor farmaceutice prin metoda împrăștierii radiației laser*, Revista Medicală, 1972; 4:468-471

Locul și rolul vărsăturilor în cadrul stenozelor esofagiene post ingestie de substanțe caustice la copil

Balint Eugen, Pap Zoltan

Au fost studiați, din punctul de vedere al manifestărilor clinice și radiologice, 18 copii cu stenoză esofagiană după ingestie de substanță caustică, internați în Clinicile de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș în perioada 1991-1997. Deși vărsăturile nu au nimic particular în faza acută a intoxicației cu substanțe caustice (eventual caracter sanghinolent la debut), ele devin sugestive pentru acest gen de intoxicații atunci când se asociază cu arsuri și ulcerații ale mucoasei buco-faringiene și în aceste cazuri și cu disfagie. În schimb, vărsăturile prezintă o mare valoare diagnostică (un semn de "alarmă") în faza de constituire a stenozei esofagiene post caustice când, după un interval liber de 2-3 săptămâni, un copil sau adolescent care a ingerat accidental sau voluntar o substanță caustică începe să verse, la început alimentele solide, apoi și pe cele semisolide și lichide. Desigur, și în acest caz, nu vărsătura este aceea care precizează diagnosticul de stenoză esofagiană post caustică, ci numai examenul radiologic cu substanță de contrast.

Cuvinte cheie: stenoză esofagiană, ingestie de substanțe caustice

The authors have made a study upon 18 children with vesophageal stricture appeared after the ingestion of corosive substances. They were admited to the Pediatric Clinic Nr. 2-3 of Târgu-Mureș between 1991-1997. Although vomiting has nothing particular in the acute stage of the poisoning with caustic substances (they might be sangvinolent at the beginning), they become more suggestive, when they are associated with ulcerations of the oral and pharyngeal mucosa, in these cases dysphagia being always present as a clinical sign. On the other hand, vomiting has a great diagnostic value (an "alarm" sign) in the stage of aesophageal stenosis when, after a period of 2-3 weeks from the ingestion the patient begins vomiting, first solid food, later even semisolid and liquid food to. In the latter case, diagnosis is made only on the basis of the radiological examination performed with contrast substance upon the gastro intestine tract.

Key words: vesophageal stricture causitc substances ingestion

Stenoza de esofag, în special cea dobândită, este o entitate clinico-radiologică relativ frecvent întâlnită în patologia copilului, fiind consecutivă în majoritatea cazurilor ingestiei accidentale de substanțe caustice, care determină o scleroză cicatricială a unui segment esofagian.[1]

Ingestia unei substanțe caustice este urmată de contracție spastică reflexă a esofagului cu oprirea progresiei spre stomac a substanței toxice și stagnarea și la nivelul stricturilor naturale ale esofagului. Prin stagnarea substanței la aceste nivele se produc leziuni ale mucoasei esofagiene a căror intensitate este mai mare în jumătatea superioară a esofagului la copiii sub vârsta de 2 ani și în jumătatea inferioară la copiii mai mari. Esofagul suprastenotic este dilatat și se asociază un proces de esofagită cronică, în timp ce esofagul substenotic este retractat.[2]

Clinica Pediatrie II Târgu - Mureș
Primit la redacție: 26.11.1998
Adresa pentru corespondență: Balint Eugen, Clinica Pediatrie II Târgu - Mureș, str.Gh.Marinescu nr.38

În cadrul simptomatologiei intoxicației accidentale sau voluntare cu substanțe caustice, vărsăturile ocupă un loc important atât la debut, alături de disfagie și leziunile mucoasei bucofaringiene, cât și mai târziu (după 2-3 săptămâni de la ingestia substanței caustice), valoarea acestor vărsături fiind diferită (diagnostică în primul caz, prognostică în al doilea caz).[3] Este exact ceea ce vrem să demonstrăm în cadrul studiului de față.

MATERIAL ȘI METODĂ

Materialul nostru de studiu a fost constituit dintr-un număr de 18 copii cu stenoză de esofag după ingestie accidentală de substanță caustică, internați în Clinicile de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș între anii 1991-1997.

În toate cazurile, diagnosticul pozitiv, bazat pe circumstanțele etiologice specifice și sugerat de simptomatologia clinică, a fost confirmat prin examenul radiologic cu substanță de contrast (Odiston 75%) al tractului digestiv superior.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Așa cum rezultă din literatura de specialitate,[4] ingestia de substanță caustică fiind în cele mai multe cazuri accidentală, este cu atât mai frecventă cu cât vârsta copilului este mai mică, știută fiind tendința copilului mic de a duce la gură obiectele aflate în jurul lui. Acest lucru reiese și din cazuistica noastră, numărul intoxicațiilor fiind mai mare la grupa de vârstă cuprinsă între 1 și 3 ani, respectiv 10 cazuri (55,5%). Incidența scade treptat cu cât vârsta copilului este mai mare; astfel, la grupa de vârstă cuprinsă între 3 și 5 ani am înregistrat 4 cazuri (22,2%), 2 cazuri (11,1%) fiind înregistrate la grupa de vârstă cuprinsă între 5 și 10 ani, iar 2 cazuri (11,1%) la 14 și respectiv 15 ani.

Stenoza esofagiană după ingestie de substanță caustică fiind în general accidentală, nu se poate vorbi de o frecvență mai mare la fete sau băieți. Astfel, din cele 18 cazuri studiate, 8 au fost băieți (44,4%), iar 10 fete (55,5%). Aceste date concordă de altfel cu cele din literatură.[5] Interesant sub acest aspect ni se pare faptul că în 2 cazuri intoxicația nu a fost accidentală, ci în scop de suicid.

Deși s-ar părea că frecvența ingestiei accidentale de substanță caustică ar fi mai mare în mediul rural unde aceste substanțe sunt mai la îndemâna copiilor, din analiza noastră rezultă clar că, cel puțin în ultimii ani, a crescut frecvența intoxicațiilor și în mediul urban. Astfel, 11 copii (61,1%) au provenit din mediul rural, restul de 7 copii (38,8%) fiind proveniți din mediul urban.[6]

Nu lipsită de importanță considerăm a fi incidența stenozei esofagiene după ingestie de substanță caustică în raport cu starea socio-economică familiară. Din studiul nostru rezultă clar că majoritatea copiilor provin din familii dezorganizate, cu grave carențe educaționale și mai ales sanitare. Astfel, din totalul celor 18 cazuri studiate, numai în 3 cazuri (16,6%) părinții au fost conștienți de gravitatea situației, 4 dintre copii (22,2%) au fost aduși pentru internare fără ca părinții să fie prezenți.

Mai grav este însă faptul că la 10 copii, părinții au provocat vărsătura la domiciliu, prelungind astfel timpul de contact dintre substanța caustică și mucoasa esofagiană, agravând evoluția ulterioară a cazurilor.[1]

În ceea ce privește natura substanței caustice în cazuistica noastră, de remarcat că în majoritatea cazurilor (12 copii = 66,6%) au ingerat sodă caustică, 2 copii (11,1%) acid pentru acumulatori, un copil (5,5%) acid acetic, un copil (5,5%) detergent lichid, iar în 2 cazuri (11,1%) nu s-a putut preciza natura substanței ingerate.

Simptomatologia clinică variază cu natura, cantitatea și concentrația substanței caustice. Debutul este supraacut - imediat după ingestia substanței - manifestat prin vărsături (în unele cazuri hemoragice),[7] senzația de arsură la nivelul buzelor, cavității bucale și faringelui, manifestări pe care le-am găsit la un număr de 17 cazuri, unul dintre copii internându-se la clinică la o săptămână după ingestia substanței, respectiv detergent lichid.

Durerea vie retrosternală și respectiv epigastrică[8] e urmarea încetinirii progresiei spre stomac a substanței toxice și stagnării ei la nivelul stricturilor naturale ale esofagului, dar și a provocării emezei (de altfel contraindicată). Alterarea stării generale cu anxietate, paloare, tahicardie, transpirații reci,[8] au fost prezente la un număr de 4 copii (22,2%).

Perioada de stare sau acută survine, de regulă, după 12-24 ore de la ingestie,[5] caracterizându-se prin disfagie, sialoree, vărsături, manifestări care au fost prezente la un număr de 17 copii (94,4%). La 6 copii tabloul clinic a fost completat cu stare febrilă și diaree, acești copii făcând parte din grupa de vârstă cuprinsă între 1 și 3 ani. Deși descrise în literatura de specialitate,[7] hematemeza și/sau melena nu au fost prezente la nici unul dintre cazurile studiate de noi.

Perioada acută a bolii care durează 12-14 zile[5] este urmată de o perioadă de acalmie în care simptomele generale și cele locale au diminuat mult la un număr de 8 copii (44,4%), la restul de 10 copii (55,5%) dispărând.

Deoarece toți cei 18 copii au rămas în evidența Clinicilor de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș, am avut posibilitatea de a surprinde și perioada cronică a bolii, respectiv a evidențierii simptomatologiei clinice a stenozei esofagiene, tradusă prin disfagie progresivă, în special pentru alimente solide în 13 cazuri (72,2%), în 2 cazuri (11,1%) și pentru lichide, în 3 cazuri (16,6%) copii neprezentând probleme la deglutiție nici pentru alimente solide și nici lichide.

Vărsăturile alimentare au fost prezente la toți cei 15 copii (83,3%), cu disfagie progresivă.[5]

În raport cu simptomatologia clinică descrisă anterior, referitor la cele 18 cazuri care fac obiectul prezentului studiu și în conformitate cu datele din literatură,[9] putem încadra bolnavii în următoarele forme clinice:

- forme ușoare - 3 cazuri (16,6%)
- forme medii - 13 cazuri (72,2%)
- forme severe - 2 cazuri (11,1%)

Diagnosticul stenozei esofagiene post caustice va fi însă confirmat prin examenul radiologic al esofagului cu substanță de contrast (Odiston 75%).[10] Examenul radiologic se va face la sfârșitul săptămânii a doua și după 1-2-3 luni, de la ingestia substanței caustice. Stenoza se prezintă ca o reducere de calibru a esofagului și

poate avea o formă tubulară (cel mai frecvent), inelară sau în valvulă (mai rar). Substanța de contrast se scurge prin porțiunea stenozată continuu și filiform sau fragmentar. Se constată lipsa de mișcări peristaltice a porțiunii stenozate și dilatația esofagului supraiacent stenozei. Dilatația esofagiană poate avea formă diverticuloidă sau conică cu vârful în jos. Aspectul dilatației depinde de gradul stenozei subiacente și de localizarea acesteia. Stenozele esofagiene situate în treimea superioară determină de obicei o dilatație diverticuloidă și apar în special la copii sub vârsta de 2 ani; stenozele esofagiene din vecinătatea cardiei produc o dilatație cilindrică și apar la copii mai mari.[11]

CONCLUZII

1. Au fost studiați din punct de vedere al manifestărilor clinice și radiologice un număr de 18 copii cu stenoză esofagiană după ingestie de substanță caustică internați în Clinicile de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș, în perioada 1991-1997.

2. Ingestia de substanță caustică este cu atât mai frecventă cu cât vârsta copilului este mai mică (55,5% din cazuri la copii au vârsta între 1 și 3 ani). Așa cum rezultă și din literatura de specialitate,[5] stenoza esofagiană post ingestie de substanță caustică are o incidență relativ egală la cele două sexe (44,4% băieți și 55,5% fete) așa cum rezultă și din studiul nostru. Deși s-ar părea că frecvența accidentelor ar fi mai mare în mediul rural, din studiu rezultă clar că în ultimii ani frecvența intoxicațiilor a crescut și în mediul urban (61,1% din cazuri au provenit din mediul rural, iar 38,8% au provenit din mediul urban).

3. Majoritatea copiilor (83,3%) au provenit din familii dezorganizate, cu nivel cultural în general și sanitar în special precar, familii în care atât îngrijirea cât și supravegherea copiilor lasă de dorit.

4. Simptomatologia clinică variază cu natura, cantitatea și concentrația substanței caustice ingerate. În cazul intoxicației acute cu substanță caustică la copil, locul și rolul vărsăturilor ca și element de diagnostic nu sunt așa de importante în faza acută, de debut a intoxicației, cât mai ales în faza de constituire a stenozei esofagiene, a cărei prezență o prefigurează și asupra căreia trebuie, în mod obligatoriu, să ne îndreptăm atenția.

5. Diagnosticul pozitiv al stenozei esofagiene post ingestie de substanță caustică nu ridică probleme deosebite, anamneza, dar mai ales examenul clinic al cavității bucale și examenul radiologic cu substanță de contrast (Odiston 75%), care își păstrează în continuare întreaga valoare permite confirmarea diagnosticului de stenoză esofagiană cu precizarea sediului și gradului acesteia.

BIBLIOGRAFIE

1 Andreica V, Andreica M - *Patologia esofagiană și gastrică de reflux*, Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1989:26-32

2 Olivers JP - *Vomissments du nourisson. Orientation diagnostique*, Rev Prat Paris, 1993:95-98

3 Andrassy RJ, Mahour GH - *Gastointestinal anomalies associated with esophageal atresia*, Arch Surg, 1979: 1125-1132

4 Navarro J - *Vomissements et regurgitations.* In Navarro J., Schmitz J (eds) Gastro-enterologie pediatrique, Medicine, Sciences, Flammarion, Paris, 1986

5 Black DD, Haggit RC, Orenstein SR - *Esophagitis in infants - Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux*, Gastoenter, 1990; 98:1408-1414

6 Catto-Smith AG, Machida H, Butzner JD - *The role of gastroesophageal reflux in pediatric dysphagia*, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1991; 12:159-165

7 Berman WF - *Gastrointestinal hemorrhage.* Ped Cl North Am, 1975; 24:4

8 Bourillon A - *Vomissments du nourisson.* In Bourillon A. (eds), Pediatrie pour le practicien, Simp, Paris, 1992:217-219

9 Nihoul-Fekete C, Pellerin D - *Urgences chirurgicales. In Navarro J, Schmitz J(eds) Gastro-enterologie pediatrique*, Medicine-Sciences, Flammarion, Paris, 1986: 404

10 Lucia Fetes, Rusnac C - *Aspecte clinico-radiologice în unele cazuri de vărsături la sugari*, Revista de Medicina și Farmacie, Târgu-Mureș, 1995; 41:1

11 Kalifa G - *Echographie pediatrique*, 2 ed, Vigot Ed Paris, 1986

Considerații asupra stenozei hipertrofice de pilor, în legătură cu unele observații personale

Balint Eugen, Pap Zoltán

Au fost studiați din punct de vedere al manifestărilor clinice și radiologice un număr de 15 copii cu stenoză hipertrofică de pilor, internați în Clinicile de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș, în perioada 1991-1997. Vărsăturile reprezintă semnul director al afecțiunii apărute, la toate cazurile, după un interval liber. Inițial vagi și necaracteristice, devin tot mai frecvente, incoercibile, luând caracter exploziv, putând duce la sindrom de deshidratare și tulburări metabolice. Vărsăturilor li se pot asocia: pseudoconstipația, undele peristaltice gastrice, tumora pilorică, clapotajul gastric, scăderea evidentă în greutate. Examenul radiologic cu substanță de contrast (Odiston 75%) își păstrează în continuare valoarea, permițând o grupare a rezultatelor obținute prin metode imagistice în așa numitul "sindrom radiologic".

Cuvinte cheie: stenoza hipertrifocă de pilor, copil

A number of 15 children with pyloric stenosis were studied from the point of view of theit clinical and radiological signs. All patients were from the Pediatric Clinics nr.2 and 3 of Târgu-Mureș hospitalized between the period of 1991-1997. Vomiting was the cardinal feature of the illness. It appeared in all cases after a free period of time, noncharacteristic at the beginning and becoming more explosive and persistent later, causing exsiccation and metabolic disturbances. Vomiting can be associated with pseudoconstipation, visible peristalti waves, firm, mobile, non/tender pyloric mass, poor weight gain. The radiological examination with contrast substance (Odiston 75%) is important for the diagnosis, and permits the classification of the results into "radiological syndrom".

Key words: pyloric stenosis, child

Stenoza hipertrofică de pilor, denumită de C.Costello și P.Baroncelli "boala pilorică",[1] denumire însușită și de L. Turcanu, prin reunirea în acest cadru a stenozei cu spasmul piloric, face parte din punct de vedere anatomo-clinic din rândul anomaliilor congenitale obstructive incomplete, al căror debut se anunță prin vărsături în jet, lipsite de bilă, apărute după primele 2-3 săptămâni de la naștere.[2]

Recunoscută ca entitate clinică din 1888, după ce a fost studiată anatomo-clinic de Hirschprung din Copenhaga (studiu prezentat la congresul de la Wiesbaden) și confirmată din 1896 pe o cazuistică mai numeroasă de către Finkelstein (cu toate că primele raportări clinice sunt cele ale lui Hildanus încă din 1627, sau cele ale lui Blair din 1717 și apoi ale lui Beardsley în 1788), mortalitatea prin stenoză hipertrofică de pilor a rămas mare, până în anul 1907 când Fredet avea să imagineze și să aplice pilorotomia extramusculoasă.

Clinica Pediatrie II Târgu - Mureș
Primit la redacție: 26.11.1998
Adresa pentru corespondență: Balint Eugen, Clinica Pediatrie II Târgu - Mureș, str.Gh. Marinescu nr. 38

Principiul operator imaginat de Fredet, perfecționat ulterior de Ramstedt în anul 1912, este cel care se aplică și la ora actuală.[3]

MATERIAL ȘI METODĂ

Materialul de studiu a fost constituit dintr-un număr de 15 sugari cu stenoză hipertofică de pilor, selecționați dintre cei 284 de sugari și copii care au prezentat vărsături cronice, recurente, internați în Clinicile de Pediatrie II și III din Târgu-Mureș între anii 1991-1997.

În toate cazurile, diagnosticul pozitiv, sugerat de simptopatologia clinică, a fost precizat prin examenul radiologic cu substanță de contrast (Odiston 75%) al tractului digestiv superior și confirmat prin intervenția operatorie efectuată în Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică din Târgu-Mureș.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din literatura de specialitate[4] se știe că boala afectează de 4-5 ori mai frecvent băieții decât fetele. Acest lucru reiese clar și din cazuistica noastră, băieții reprezentând 80% din cazuri, iar fetele 20% din cazuri.

Fenomenul se poate explica acceptând teoria congenitală a bolii conform căreia femeia, fiind protejată hormonal, are nevoie de mai multe "gene de risc" pentru a manifesta boala decât în cazul sexului masculin. Rezultatele studiului nostru corespund din acest punct de vedere, raportul de 1/4-1/6 menționat în literatură regăsindu-se și la cazurile noastre.[4]

Din literatură, ca și din practică, reiese că boala debutează în general după o perioadă asimptomatică.[5] De obicei, primele semne de boală (vărsăturile) apar în prima, a doua sau a treia săptămână de viață. Cu înaintarea în vârstă, incidența stenozei hipertrofice de pilor scade treptat. Deși nu se exclude diagnosticul bolii chiar după naștere, nu am întâlnit în cazuistica noastră astfel de situații. Din analiza materialului nostru reiese că 86,6% din cazuri au debutat în prima, a doua sau a treia săptămână după naștere, iar în 13,3% din cazuri debutul s-a produs mai târziu.

Contrar teoriei lui Raia și Friensen[6] care consideră că principala cauză a stenozei hipertofice de pilor o constituie rămânerea în urmă a dezvoltării celulelor ganglionare și a fibrelor nervoase ale pilorului, respectiv a plexului mienteric, boala urmând a fi mai frecventă la prematuri decât la copiii născuți la termen, din studiul nostru reiese că stenoza hipertrofică de pilor este o boală mai ales a sugarului născut la termen, prematuritatea fiind întâlnită de noi doar într-un singur caz.

Nu lipsită de importanță se consideră a fi incidența stenozei hipertofice de pilor în funcție de rangul nașterii. Se poate astfel constata că boala este mai frecventă la primii născuți, cu toate că este posibilă apariția bolii și la al 2-lea, al 3-lea născut. Considerăm însă această observație ca fiind doar orientativă, având în vedere scăderea numărului de nașteri din ultimii ani.[5,7]

În ceea ce privește incidența stenozei hipertofice de pilor în funcție de vârsta mamei la naștere, se poate constata că în cele mai multe situații (80%) vârsta mamei a fost cuprinsă între 21 și 25 ani. Singura explicație plauzibilă ar fi aceea că acest interval de vârstă reprezintă și perioada de fertilitate maximă a femeii.[5]

Debutul obișnuit se face după 2-3 săptămâni de la naștere (așa numitul "interval liber"), extrem de rar peste acest interval de timp, perioadă în care copilul se alimentează și se dezvoltă normal. În conformitate cu datele din literatură[5] rezultă că la cazurile noastre intervalul liber a variat între 0 și 5 săptămâni de la naștere. Frecvența cea mai mare am găsit-o între a 2-a și a 3-a săptămână (26,6% și, respectiv, 46,6% din cazuri).

Vărsăturile reprezintă semnul director al afecțiunii.[8] Prezente și la toate cazurile noastre, ele au fost inițial vagi și necaracteristice, cu conținut alimentar. Ulterior au devenit tot mai frecvente, incoercibile, luând caracter exploziv. Au apărut imediat după supt, conținând lapte coagulat, cu reacție acidă și fără bilă. Vărsăturile nu au apărut în cursul nopții la sugarii la care s-a respectat pauza de masă. Volumul lor a depășit cantitatea laptelui ingerat, datorită stazei gastrice precedente. În 26,6% din cazuri au fost prezente și vărsături în "zaț de cafea".[9]

Constipația, mai corect denumită pseudoconstipație, urmare a inaniției la care este supus sugarul și caracterizată prin scaune puțin abundente și rare, de culoare verde ("scaune de foame"), a fost prezentă la 80% din cazuri.

Undele peristaltice gastrice au fost evidențiate la un număr de 5 sugari, fiind evidente la nivelul regiunii epigastrice și fiind consecința efortului stomacului de a învinge obstacolul piloric. Ele au fost provocate prin introducerea în gura sugarului a unui biberon cu ceai.

Tumora pilorică, formațiune dură, mobilă și noduroasă, a fost evidențiată prin palparea abdomenului la un număr de 8 sugari (53,3%).

Clapotajul gastric (semnul Kusmaul) perceput prin palpare bimanuală a epigastrului s-a evidențiat la 6 sugari (40%).

Scăderea în greutate a fost evidentă în toate cazurile, încadrându-se în general între 5 și 10% la un număr de 10 sugari și între 10 și 15% la un număr de 5 sugari.[10]

Sindromul de deshidratare și tulburările metabolice, consecință a pierderilor de apă și electroliți (Cl, K) și radicali acizi (ionul de H) prin vărsături, cu turgor leneș, ochi încercănați, fontanela anterioară deprimată, a fost prezent la toate cazurile.[11]

Examenul radiologic cu substanță de contrast (Odiston 75%) ne-a permis încadrarea rezultatelor obținute în așa numitul "sindrom radiologic"[12] și clasificarea lor în:

-semne indirecte: sindromul de luptă al musculaturii gastrice împotriva obstacolului, modificările formei stomacului și pilorului, modificările evacuării gastrice, staza gastrică;

-semne indirecte: semnul canalului piloric, limita bruscă a umbrei substanței de contrast înaintea canalului piloric, lipsa distensiei bulbului duodenal.

Conduita terapeutică în cazul stenozei hipertrofice de pilor[13] trebuie să fie rezultatul colaborării dintre pediatru, radiolog și chirurg, constând dintr-un tratament inițial medicamentos,[14] apoi, în marea majoritate a cazurilor, chirurgical, toți sugarii din cazuistica prezentată fiind supuși intervenției operatorii.

CONCLUZII

1.A fost studiat din punct de vedere al manifestărilor clinice și radiologice un număr de 15 copii cu stenoză hipertofică de pilor internați

în Clinicile de Pediatrie II şi III din Târgu-Mureş, în perioada 1991-1997.

2.Aşa cum reiese şi din literatura de specialitate,[4] boala a afectat în special băieţii, raportul de 1/4-1/6 faţă de fete păstrându-se şi la cazurile noastre.

3.Contrar teoriei potrivit căreia stenoza hipertofică de pilor este mai frecventă la prematur,[6] ea a fost găsită de noi doar într-un singur caz.

4.Vărsăturile, reprezentând semnul director al afecţiunii, au apărut la toate cazurile după un interval liber, au fost frecvente, incoercibile, cu caracter exploziv, antrenând deshidratare şi tulburări metabolice.

5.Examenul radiologic cu substanţă de contrast (Odiston 75%) şi care îşi păstrează în continuare valoarea a permis şi la cazurile noastre precizarea diagnosticului, care a fost confirmat intraoperator.

BIBLIOGRAFIE

1 Bourillon A - *Vomissements du nourisson*, In Bourillon (eds), Pediatrie pour le practicien, Simp, Paris, 1992:217-219

2 Turcanu L, Otesteanu E - *Plicatura gastrică*. In Gastroenterologie pediatrică, Ed Facla, Timişoara, 1975:46-47

3 Creţu S - *Copilul sănătos şi bolnav*, Ed Scrisul Românesc, Craiova, 1976

4 Olivers JP - *Vomissements du nourisson. Orientation diagnostique*, Rev Prat, Paris, 1993; 43:95-98

5 Mihoul-Fekete C, Pellerin D - *Stenose hypertrofique du pylore du nourisson*. In Navarro J, Schmitz J(eds) Gastroenterologie pediatrique, Medicine-Sciences, Flammarion, Paris, 1986:381-383

6 Feldman M, Fortran JS - *Vomiting in gastrointestinal disease*, Sleislenger N(eds), Ed II-a, Philadelphia, 1978

7 Kofed PE, Host A, Elle B - *Hypertrofic pyloric stenosis*. Acta Pediatr, 1988; 61:19-20

8 Rusnac C, Felicia Dulău, Judit Kerekes - *Vărsăturile sugarului*, Spitalul, 1967; 1:73-77

9 Berman WF - *Gastointestinal Hemorrhage*, Fed Cl Nth Am, 1975:24

10 Sărăţeanu L - *Consideraţii asupra a 41 cazuri de stenoză hipertofică de pilor la sugari tratate chirurgical*. Pediatria, Buc, 1954; 4:157

11 Georgăneanu M, Munteanu I - *Pediatrie*, Ed Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1994

12 Lucia Fetea, Rusnac C - *Aspecte clinico-radiologice în unele cazuri de vărsături la sugari*, Revista Medicină şi Farmacie, Târgu-Mureş, 1995; 41:1

13 Heloury Y, Baron M, Gerard P - *Les vomissements du nourisson. Les causes chirurgicales*, Rev Prat, 1993; 7:32

14 Tam PKH, Carry H - *Non-surgical treatment for pyloric stenosis*, Lancet, 1989:393

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Markerii serici ai infecțiilor produse de virusurile hepatitice B, C și virusul imunodeficienței umane la pacienți supuși dializei periodice

Monica Dănilă[1], Gheorghe Popescu[2], Ionuț Hosu[2], Cristina Golea[3], Monica Sabău[3]

Au fost testați markerii serici ai virusului hepatitei B (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs, AgHBe și anti-HBe), ai virusului hepatitei C (anti-VHC) și ai infecției HIV (anti-HIV) la 30 de pacienți supuși tratamentului prin hemodializă periodică.Pentru testare s-au utilizat truse de imuno- reactanți MONOLISA Sanofi Diagnostics Pasteur și ELISA 2.Seroprevalența markerilor infecției virusului hepatitei B (VHB) și virusului hepatitei C (VHC) a fost de 56,6%, 23,3% având infecții duble B+C. Ponderea infecțiilor VHB, VHC și a infecțiilor duble (B+C) s-a corelat cu cantitatea de sânge administrată, fracțiunea riscului atribuabil fiind de 64%. Riscul de infecție a fost de asemenea proporțional și cu durata tratamentului dialitic, ponderea infecției VHB fiind de 100% la dializați cu o vechime de peste 16 ani. Nici unul dintre pacienți nu a avut evidențe serice de anti-HIV. Se impune în asemenea circumstanțe epidemiologice, o supraveghere sero-epidemiologică a acestui segment populațional cu risc mărit la infecțiile hepatitice, inclusiv vaccinarea antihepatită B înaintea începerii tratamentului prin dializă.

Cuvinte cheie: infecția cu virusurile hepatitice, infecția HIV, hemodializați cronic

Sera from 30 patients who underwent chronic hemodialysis were tested for seric markers of hepatitis B virus (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs, AgHBe and anti-HBe), of hepatitis C virus (anti-HCV) and of HIV infection (anti-HIV), using commercial kits MONOLISA-Sanofi Diagnostics Pasteur and ELISA 2 assay.The rate of HBV and HCV infection was 56,6%, and for double infection (HBV+HCV) was 23,3%. The rate of HBV, HCV and HBV+HCV infection was correlated with the amount of blood administered, the attributable risk being 64% Risk of infection has been also proportionally with the duration of treatment, the rate of VHB infection being 100% in haemodialysed petients with more than 16 years of treatment. None of the patients had serological evidence of anti-HIV. There is a need of a seroepidemiological survey of this populational segment with high risk of infection, including antihepatitis B vaccination before starting the dialysis treatment.

Key words: hepatitis B and C virus infection, HIV infection, chronic haemodialysed patients

Asocierea între suferința hepatitică și renală a făcut obiectul de studiu a numeroase cercetări, între cauzele infecțioase cu impact major asupra afectării renale și hepatitice fiind incluse și infecțiile hepatitice B și C, respectiv infecția HIV/SIDA.

Insuficiența renală cronică poate fi consecința leziunilor induse de virusurile amintite, dar există și posibilitatea ca pe o insuficiență renală preexistentă, boală în care deficitul imunității mediate celular este dovedit, aceste virusuri să se grefeze cu ușurință.

Pacienții cu insuficiență renală cronică sunt în mod deosebit susceptibili la infecțiile cauzate de virusurile hepatitice datorate tratamentelor parenterale de lungă durată, inclusiv tratamentului dialitic. Pe de altă parte, deficitul imunitar reprezintă un factor de risc de primă importanță în evoluția infecțiilor hepatitice spre infecții persistente cu toate consecințele lor (hepatita cronică, ciroza, cancerul hepatic).

Scopul studiului nostru a fost aprecierea seropozitivității markerilor VHB, VHC și HIV la pacienții cu insuficiență renală cronică supuși tratamentului prin hemodializă periodică.

MATERIAL ȘI METODĂ

Serurile provenite de la 30 de pacienți hemodializați la Centrul de Hemodializă Cronică Târgu - Mureș în perioada aprilie-decembrie 1997 au fost testate pentru markerii serici ai VHB

[1]Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
[2]Centrul de Hemodializă Cronică, Spitalul Județean Târgu - Mureș
[3]Disciplina de Epidemiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 12.06.1998
Adresa de corespondență:Monica Dănilă, UMF Târgu - Mureș, Disciplina de Igienă, str. Gh.Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

(AgHBs, anti-HBc, anti-HBs, AgHBe și anti-HBe), ai VHC (anti-VHC) și ai infecției HIV (anti-HIV). S-au utilizat truse de imunoreactanți MONOLISA Sanofi Diagnostics Pasteur și ELISA 2. Pentru infecția VHB în testare s-a folosit următorul algoritm: toate serurile au fost analizate pentru anti-HBc și AgHBs; pentru AgHBe și anticorpii omologi au fost testate serurile AgHBs pozitive, iar pentru anti- HBs: serurile anti-HBc pozitive.

Pe baza acestor markeri serici s-a putut face și definirea cazurilor: infecție persistentă în faza de replicare virală (AgHBs și AgHBe +) sau în fază de clearance viral (anti-HBe+) și infecție B anterioară soldată cu imunitate (anti-HBs și anti-HBc).

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 42,4 ani, cele două sexe fiind egal reprezentate.

Prevalența de moment a infecției VHB și VHC la pacienții dializați a fost comparată cu prevalența infecțiilor în populația generală (200 persoane aparent sănătoase adulte).

Pozitivitatea pentru infecțiile hepatitice B și C a fost corelată cu sexul, vârsta pacienților, cantitatea de sânge-numărul de unități de sânge administrate (debit 250 ml per unitate), durata tratamentului și modificările biochimice (transaminazele serice).

Datele privind aspectele clinice și de laborator au fost obținute prin studiul retrospectiv al fișei [19] de programe Epi Info 6.

Pentru prelucrarea datelor s-a folosit pachetul

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Seroprevalența markerilor infecției VHB și VHC a fost de 56,6%: 20% infecții singulare cu VHB 13,3% cu VHC și 23,3% infecții duble VHB+VHC (Figura 1).

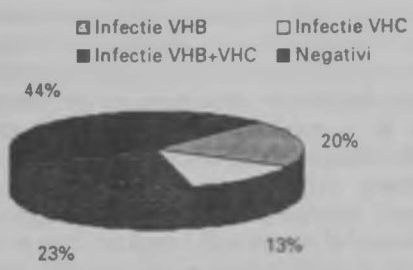


Figura 1. Infecția VHB și VHC la hemodializați

Gradul de participare a VHB în inducerea infecțiilor hepatitice a fost de 43,3%, iar a VHC de 36,6%.

Profilele serologice ale infecției VHB (Tabelul I) au demonstrat asocierea AgHBs cu anti-HBc în 30,7% din cazuri, ponderea pacienților cu evidențe de AgHBs sau anti-HBc solitari fiind de 46,1% respectiv de 23,1%. Nici unul dintre pacienți nu a deținut markerii infecției B soldată cu imunitate (anti-HBs). Infecția VHB a îmbrăcat aspectul caracteristic al infecției persistente, 60% dintre pacienți găsindu-se în faza de replicare intensă a virusului (AgHBe+) iar 40% în faza de clearance viral (anti-HBe).

Tabelul I. Profile serologice ale infecției VHB

	Pozitivi	
	nr.	%
Infecția VHB	13/30	43,3
AgHBs	6/13	46,1
anti-HBc	3/13	23,1
AgHBs și anti-HBc	4/13	30,7
Din pacienții AgHBs (+)	10	
AgHBe	6/10	60
anti-HBe	4/10	40
Din pacienții anti HBc (+)	3	
anti-HBs	0/3	0

Încadrarea în una din cele două faze ale infecției B persistente a fost posibilă ținând cont, în afara profilului serologic, de lipsa semnelor clinice de suferință acută hepatică și de nivelul normal sau cu depășiri nesemnificative ale valorilor TGP (valoarea medie 42,8 UI).

Afectarea predilectă prin infecția VHB a hemodializaților a reieșit și din diferența statistic semnificativă (p=0,049, X^2) între ponderea infecției B la acești pacienți și la populația generală (Tabelul II).

Tabelul II. Afectarea pacienților hemodializați și a populației generale prin infecții hepatitice

Grupul investigat	Nr. de examinări	Infecția VHB prezentă	Infecția VHB absentă	Infecția VHC prezentă	Infecția VHC absentă
Pacienți hemodializați	30	13* (43,3%)	17 (56,6%)	11** (36,6%)	19 (63,3%)
Populația generală	200	52* (26%)	148 (74%)	8** (4%)	192 (96%)
		*p=0,049 X^2=3,85		**p=0,00001 X^2=36,57	

Ponderea mare a pacienților infectați cu VHB și faptul că mai mult de jumătate dintre ei s-au găsit la momentul testării în faza de replicare activă a infecției persistente, deci în faza de infectivitate maximă, explică endemicitatea infecției B în unitatea de dializă.

În același timp persoanele cu un asemenea status serologic sunt surse potențiale de infecție nu numai pentru alți pacienți dar și pentru cadrele medicale.

Analizele efectuate de Vlăduțiu[1] la cadrele medicale ale unei clinici de nefrologie au evidențiat faptul că mai mult de jumătate din personal a trecut prin infecția VHB.

În cazul infecției VHC, având în vedere că anticorpii față de VHC nu permit discriminarea între o infecție acută și una persistentă, de asemenea având în vedere că infecția C evoluează dominant persistent[2] și faptul că pacienții din studiu nu au avut semne de hepatită acută, am considerat persoanele cu evidențe serice de anti-VHC ca având infecție persistentă.

Rata cumulativă a infecției VHB găsită de noi (43,3%) se înscrie în limitele valorilor medii plasate între valori ridicate de peste 70%[3,4] și valori mai reduse de 12%.[1]

Ponderea deținătorilor de AgHBs și AgHBe notată de noi este însă superioară față de alte studii.[5]

Cu toate că am înregistrat o diferență statistic semnificativă între gradul de afectare a hemodializaților și a populației generale prin infecția VHC ($p=0,00001, X^2$), totuși valorile înregistrate au fost inferioare altor investigații.[1,3,6]

Infecția VHC anamnestică la persoanele aparent sănătoase aparținând populației generale sau la donatorii de sânge din zona noastră a variat între 1-2%.[7,8,9]

Pe continentul european prevalența medie a anti-VHC la bolnavii renali cu hemodializă iterativă este de aproximativ 20%. Ponderea cea mai scăzută a fost notată în Anglia și Scandinavia (14-20%, respectiv 5-15%), frecvență medie (10-25%) în Europa de Vest și frecvență mare (30-90%) în Europa Centrală și de Est.[10] O pondere moderată (15-25%) a fost semnalată și în SUA.[11]

Procentul pacienților hemodializați care au trecut prin infecția dublă B+C găsit de Vlăduțiu[1] a fost de 56,8%, foarte asemănător cu cel notat de noi-56,6%.

Pe sexe, raportul B/F a fost supraunitar pentru infecția B sau C (2 respectiv 3), în timp ce în infecțiile duble raportul a fost subunitar (0,4).

Volumul de sânge administrat și durata tratamentului prin dializă au fost factorii de risc considerați de noi ca majori pentru contaminarea pacienților. Între ponderea persoanelor infectate și acești factori de risc există o corelație evidentă, menționată de altfel și de alți cercetători.[1,3,4,5] Infecțiile VHC și VHB+VHC au crescut în frecvență de la 5,50% după administrarea de 1-5 unități de sânge la 100% după 51 de unități sânge, iar infecția B singulară a crescut în pondere de la 16,6% după 6-10 unități de sânge transfuzate la 100% după 21 de unități (Figura 2).

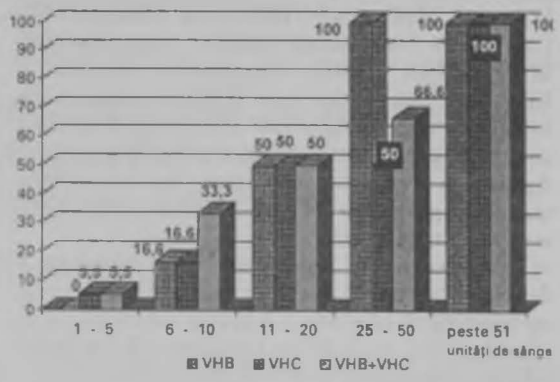


Figura 2. Corelația dintre infecțiile hepatitice și volumul de sânge transfuzat

Calculând excesul de risc-fracțiunea riscului atribuabil (FRAE) existent între pacienții dializați și populația generală am stabilit că 64% din infecțiile VHB și VHC care apar la persoanele supuse tratamentului dialitic sunt atribuite transfuziilor (Tabelul III).

Tabelul III. Excesul de risc al infecțiilor VHB și VHC la hemodializați

Lot investigat	Persoane infectate	Persoane fără infecție	Total
Hemodializați	17*	13	30
Populație generală	40*	160	200

*FRAE=64%

Utilizarea cu 8-10 ani în urmă a unor metode mai puțin sensibile de decelare a VHB și inexistența unui screening pentru infecția VHC a făcut posibilă o triere necorespunzătoare a donatorilor pozitivi și implicit posibilitatea de transmitere a virusurilor posttransfuzional.

Considerăm de asemenea că în decelarea infecției B, în mod special la donatori, testarea anti-HBc alături de AgHBs este absolut necesară. Negativarea AgHBs nu înseamnă totdeauna rezolvarea infecției, anti-HBc se mențin la un nivel detectabil o perioadă lungă de timp și se pot asocia cu o multiplicare virală minimă pusă în evidență prin PCR.[12] Din acest motiv testarea anti-HBc și eliminarea sângelui pozitiv va contribui efectiv la scăderea riscului de transmitere a VHB prin sângele transfuzat.

Riscul infecțiilor hepatitice a crescut de asemenea paralel cu durata tratamentului prin hemodializă (Tabelul IV).

Tabelul IV. Infecţiile cauzate de virusurile hepatitice B şi C, corelaţia cu durata dializei

Durata dializei	Nr. de pacienţi	VHB (+) nr.	%	VHC (+) nr.	%	VHB şi VHC (+) nr.	%
1 lună -1 an	18	1	5,5	1	5,5	3	16,6
2-5 ani	6	1	16,6	2	30	3	50
6-9 ani	2	1	50	-	-	1	50
10-15 ani	3	2	66,6	1	33,3	-	-
peste 16 ani	1	1	100	-		-	
Total	30	6	20	4	13,3	7	23,3

Astfel, ponderea infecţiei VHB a crescut de peste 18 ori la pacienţii supuşi dializei peste 16 ani, comparativ cu cei dializaţi 1 an, iar infecţia B+C a crescut ca frecvenţă de 3 ori în 9 ani de dializă.

Dependenţa infecţiilor hepatitice de durata tratamentului dialitic, mai ales la pacienţii cu dializă de lungă durată, o explicăm prin refolosirea materialelor de dializă, prin dezinfecţia incompletă sau incorectă a aparatelor de dializă contaminate şi prin trierea inadecvată a sângelui, deficienţe existente cu 8-10 ani în urmă.

Ambianţa de spital şi în particular cea din unităţile de hemodializă crează condiţii de difuzibilitate orizontală (persoană-persoană) a virusurilor B şi C care, alături de factorii majori de risc amintiţi, contribuie la apariţia agregărilor de persoane purtătoare de virus şi implicit la menţinerea endemicităţii.

Infectivitatea dovedită a 60% din pacienţii contaminaţi cu VHB şi transmiterea orizontală dovedită pentru ambele virusuri hepatitice vin în sprijinul afirmaţiei noastre. Nici unul dintre pacienţii urmăriţi nu a deţinut anti-HIV.

CONCLUZII

Studiul nostru a demonstrat un grad ridicat de afectare prin infecţia cu VHB şi VHC a pacienţilor cu insuficienţă renală supuşi dializei periodice, durata tratamentului şi cantitatea de sânge administrată fiind factori majori de contaminare. Transmiterile orizontale în ambianţa specifică a acestor unităţi sunt posibile.

În asemenea circumstanţe epidemiologice se impune o supraveghere atentă a acestui grup populaţional cu risc, aplicarea corectă a prestaţiilor care să neutralizeze căile de transmitere a virusurilor şi vaccinarea anti-hepatită B a pacienţilor înaintea începerii tratamentului dialitic.

BIBLIOGRAFIE

1 Vlăduţiu D, Neamţu A, Fărcaş A et al - *Infecţia cu virusurile hepatitice B şi C la bolnavu cu insuficienţă renală cronică, hemodializaţi periodic*, Clujul Medical, 1996; 69:487-491

2 Dusheiko Gm, Khakoo S, Soni P et al - *A rational approach to the management of hepatitis C infection*, Br Med J, 1996; 312:357-363

3 Bocsan IS, Neamţu A, Rădulescu A et al - *Studiul markerilor infecţiei cu virusurile hepatitice B,C şi D la politransfuzaţi*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1995; 40:109-113

4 Neamţu A, Vlăduţiu D, Cuculanu A et al - *High prevalence of hepatitis C and B virus markers in politransfused and haemodialysed patients from Transylvania, Romania*, Roum J Gastroenterol, 1995; 4:13-17

5 Brehar-Cioflec Dana - *Implicarea virusurilor hepatitice B şi delta în hepatopatii cronice*, Teza de doctorat, UMF Timişoara, 1996

6 Buligescu L, Ştefan M, Topala D - *The significance of anti-VHC antibody in a Romanian hepatology department*, J Hepatol, 1994; 21 (suppl.1):S_{100} (abstract)

7 Golea C, Kolumban P, Dănilă M - *Incidenţa infecţiei cu VHB şi VHC la donatorii de sânge*, Sesiunea ştiinţifică a cadrelor didactice UMF Târgu - Mureş, 1997, rezumat în Revista de Medicină şi Farmacie, 1997:22

8 Kolumban P, Halmen M - *Prevalenţa infecţiei cu virusul hepatitei C la donatorii de sânge*, a 19-a Sesiune Anuală de Valorificare a cercetării ştiinţifice, ISPCM Tg.Mureş, 1993, volum rezumat:84

9 Sabău M, Golea C, Dănilă M - *Infecţii asociate produse de virusuri hepatitice*, Revista de Medicină şi Farmacie, 1996; 42:42-48

10 Esteban R - *Epidemiology of hepatitis C virus infection*, J Hepatol, 1993; 17:563

11 Alter MJ, Mast EE - *The epidemiology of viral hepatitis in the United States*, Gastroenterol, 1994; 23:437-455

12 Buzdugan I, Mogoş A, Besliu et al - *Aspecte ale supravegherii epidemiologice a hepatitei B în unele colectivităţi de copii*, Al 5-lea Congres Naţional de Boli Infecţioase şi Epidemiologie, Bucureşti, sept.1995; volum de rezumate:133

Studiul influenței vitaminelor antioxidante asupra oxidării *in vitro* a lipoproteinelor cu densitate scăzută

Minodora Dobreanu, Mody Eugen

Susceptibilitatea la oxidare a lipoproteinelor pare să fie un element cheie în inițierea și propagarea procesului aterogen. Oxidarea implică degradarea acizilor grași nesaturați, formarea lizolecitinei, oxisterolilor și a resturilor de lizină modificate aldehidic în structura $ApoB_{100}$. Produșii de oxidare au o serie de acțiuni biologice: sunt citotoxici, aterogeni și carcinogeni. Scopul studiului nostru a fost acela de a investiga efectul vitaminelor E, A și C asupra oxidării *in vitro* a LDL. LDL a fost izolat din plasmă prin ultracentrifugare în gradient de densitate și utilizat în soluție izotonică 0,1 μM/l. Oxidarea LDL a fost declanșată prin simpla incubare cu Cu^{2+} (1, 2, 5, 10, 12, 20 μM/l), în absența / prezența antioxidanților lipo- sau hidrosolubili în diverse concentrații (tocoferol - 0.5, 1, 2 și 4 μM/l, carotenoizi - 0.1, 0.2 și 0.4 μM/, ascorbat - 2.5, 5, și 10 μM/l). Oxidabilitatea LDL a fost măsurată prin monitorizare spectrofotometrică continuă la 234 nm a formării crescânde a dienelor conjugate în structura lipidelor componenți. Graficul oxidării are un aspect bifazic, prezentând o perioadă de inhibiție urmată de o perioadă de creștere rapidă a absorbanței mediului; din punct de vedere cantitativ, graficul este caracterizat de doi parametri: faza staționară (exprimată în minute) și rata de propagare (exprimată în modificarea absorbanței mediului de reacție - DE_{234nm} / minut). Faza staționară a fost atribuită abilității LDL (prin antioxidanți) de a rezista oxidării *in vitro*. Durata fazei staționare a oxidării LDL descrește, iar rata de propagare crește cu creșterea concentrației Cu^{2+}. Susceptibilitatea la oxidare a LDL depinde atât de concentrația agentului oxidant, cât și de tipul și concentrația antioxidanților. Antioxidanții întârzie procesul oxidativ al LDL, vitamina A având acțiunea cea mai eficientă. Asocierea vitaminelor pare să implice un efect sinergic: probabil vitamina C este oxidată mai întâi în mediul apos, menținând vitaminele liposolubile (E și A) în structura LDL, ca ultimă barieră în calea agenților oxidanți.

Cuvinte cheie: vitamine antioxidante, LDL, vitamina E, vitamina A, vitamina C, ateroscleroză

Susceptibility of Low Density Lipoproteins (LDL) to oxidation might be a critical risk factor in development and progression of atherosclerosis. The oxidation involves the degradation of polyunsaturated fatty acids, the formation of lysolecithin, oxysterols and aldehyde-modification of lysine residues on $ApoB_{100}$. The oxidation products have a number of biological activities such as cytotoxicity, atherogenicity and carcinogenicity. The aim of this study was to investigate the in vitro *antioxidant effects of vitamins E, A and C on LDL. LDL was isolated from plasma by density gradient high-speed centrifugation and used as 0.1 μM/l isotonic solution. LDL oxidation was triggered by simple incubation with Cu^{2+} (1, 2, 5, 10, 12, 20 μM/l), in absence or presence of lipid-soluble or water-soluble antioxidants in different concentrations (tocopherols - 0.5, 1, 2 and 4 μM/l, cerotenoids - 0.1, 0.2 and 0.4 μM/, ascorbate - 2.5, 5, and 10 μM/l). The LDL oxidability was measured by continuously monitored spectrophotometry at 234 nm of the increased formation of conjugated diene hydroperoxides. The oxidation curves show profile with an inhibited period followed by a propagation period and are quantitatively characterised by two parameters: lag-phase (expressed in minutes), and propagation rate (expressed in changes of absorbance - DE_{234nm} / minutes). Lag-phase - the period of inhibition oxidation - has been attributed to the ability of LDL (by antioxidants) to resist oxidation* in vitro. *LDL lag-phase decreases and propagation rate increases with increasing copper concentration. In* **conclusion** *the susceptibility of LDL to oxidation depends on both: the concentration of prooxidant stimuli and the entity and concentrations of antioxidants; antioxidants retard the process through which LDL undergoes oxidation* in vitro *when exposed to copper ions; a synergistic effect may also be involved, as water soluble vitamin C keeps the fat-soluble vitamin E and A within the LDL.*

Key words:*Antioxidant Vitamins (AOV), Low-density lipoproteins (LDL), LDL oxidation, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin C, Atherosclerosis*

Oxidarea lipoproteinelor, în special a lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL), constituie un element cheie în inițierea și propagarea procesului aterogen.[1-3] Macrofagele din peretele arterial captează avid LDL oxidat (LDLox) și se transformă în celule spumoase - structurile inițiale ale plăcii de aterom.[4] Sub acțiunea unor radicali liberi de natură exogenă (generați de fumat, alcool, alimente, toxice - CCl_4, BrCCl, etc.) sau endogenă (sintetizați de macrofage, monocite, neutrofile, celule endoteliale sau musculare netede),[5] are loc o peroxidare a lipidelor sanguine, care determină

Disciplina de Laborator - Biochimie Clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție: 20. 01. 1997
Adresa pentru corespondență: Minodora Dobreanu, Disciplina de Laborator - Biochimie Clinică, UMF str. Gh. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

modificări structurale ale monostratului fosfolipidic și proteinelor de la suprafața particulei lipoproteice (Lp): degradarea lanțurilor acizilor grași nesaturați și regiunilor proteice, redistribuirea sarcinilor electrice de la suprafața Lp și scăderea capacității LDL de a solubiliza colesterolul esterificat.[5]

Principalii antioxidanți naturali sunt vitaminele antioxidante (VAO) liposolubile - transportate de Lp (vitaminele E și A) și hidrosolubile - dizolvate în componenta plasmatică apoasă (vitamina C). Rezultatele studiilor privind rolul VAO în prevenirea peroxidării lipidelor sunt controversate. Există studii[6-9] care dovedesc că la persoanele fumătoare și diabetice nivelurile sanguine ale vitaminelor E și C sunt scăzute și se asociază această observație cu incidența crescută a bolilor cardiovasculare la aceste persoane, cu gravitatea leziunilor aterosclerotice și cu frecvența intervențiilor pentru revascularizație chirurgicală a miocardului. Unii autori susțin efectul prooxidant al vitaminei E asupra LDL (prin mecanismul denumit "Peroxidare Mediată de Tocoferol"),[10] sau faptul că această vitamină nu inhibă, dar nici nu stimulează peroxidarea lipidelor în LDL.[11] În sprijinul ipotezei rolului antiaterosclerotic al vitaminei E vine cel mai recent studiu publicat - Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) care prezintă pentru prima dată rezultate verificate angiografic, conform cărora administrarea de vitamină E la pacienți cu ateroscleroză coronariană, scade riscul de infarct miocardic. Există studii *in vivo* și *in vitro*, care neagă efectul antioxidant al β-carotenului asupra oxidării LDL.[12] Alte studii susțin că Lp cu densitate crescută (HDL) au capacitatea de a limita efectele oxidării asupra LDL.[13] Prin modificarea resturilor histidină din structura $ApoB_{100}$ (responsabile de legarea Cu^{2+}), vitamina C reduce oxidabilitatea LDL în prezența cationilor.[14]

Dacă într-adevăr VAO au efect antioxidant asupra Lp, s-a pus și întrebarea cu cât trebuie suplimentat aportul zinic pentru a obține efectul scontat?

Ne-am propus să studiem *in vitro* efectul celor trei VAO asupra LDL.

MATERIAL ȘI METODĂ

A. Obținerea LDL

Pentru studiu am utilizat protocolul experimental descris de Esterbauer.[15,16] Am obținut LDL din plasma colectată după centrifugarea sângelui venos, recoltat "á jeun" pe EDTA (1 mg / 1 ml sânge). Prin ultracentrifugare în gradient de densitate (realizat cu NaBr cristalină), LDL flotează și se colectează la d = 1.019 - 1.063 g/cm³; ulterior fracțiunea este dializată împotriva unei soluții NaCl 0.9%, EDTA 0.02%, cu pH = 8.5; preparatul obținut are concentrația LDL ≡ 4 μM/ l (colesterol - 852 mg%, proteine - 518 mg%).

B. Măsurarea oxidării LDL

Am verificat rezistența la oxidare spontană a preparatului LDL obținut, precum și rolul oxidant al Cu^{2+}; s-a utilizat o soluție izotonică de LDL 0.1 μM / l, la care s-a adăugat Cu^{2+}: 1, 2, 5, 10, 12 și 20 μM / l; s-a fotometrat continuu la 234 nm modificarea absorbanței mediului pentru a urmări formarea dienelor conjugate (prin oxidarea lipidelor componente ale LDL). Graficul oxidării se caracterizează prin doi parametri (Figura 1):

Faza staționară - lag phase - este intervalul de timp (exprimat în minute) scurs de la adiționarea Cu^{2+} și începerea oxidării intense a LDL; acest parametru este indicat de intersecția tangentei la faza rapidă a graficului oxidării cu linia de bază.

Rata de propagare este rata maximă de oxidare a LDL, detectată pe curba cinetică; se exprimă în ΔA_{234nm} /min.

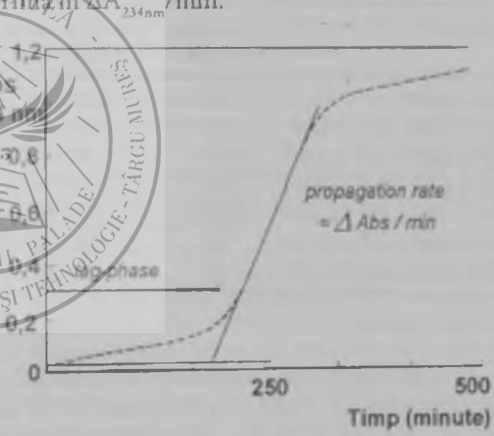


Figura 1. Profilul oxidativ al lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL); graficul are un aspect tipic, fiind caracterizat de doi parametri: faza staționară (lag-phase) și rata de propagare

Influența O_2 asupra procesului oxidativ a fost determinată prin izolarea compartimentului de reacție de aerul atmosferic, cu ajutorul unui strat de ulei de parafină așezat la suprafața mediului de reacție.

C. Determinarea efectului antioxidant al vitaminelor naturale E, A și C

În mod fiziologic o particulă LDL conține 3-15 molecule de tocoferol și 0.1-2 molecule de caroten,[15] concentrațiile plasmatice ale acestora fiind de 15-35 μM vitamină E / l și 1.5-2.5 μM vitamină A / l; în componenta apoasă a plasmei, concentrația vitaminei C este 10-80 μM / l.[17,18]

L-a 0.1 μM / l preparat LDL obținut la punctul *A*, s-au adăugat cantități de vitamine C, E și A corespunzătoare raportului de concentrații fiziologic, precum și de 2 și respectiv de 4 de ori mai mult:

- Vitamină C: 2.5; 5; 10 μM / l (în apă)
- Vitamină E: 1; 2; 4 μM / l (în hexan)
- Vitamină A: 0.1; 0.2; 0.4 μM / l (în hexan)

Apoi s-a determinat rezistența la oxidare a LDL cu 5 μM / l Cu^{2+}; s-a verificat de asemenea efectul asocierii vitaminelor antioxidante asupra oxidabilității LDL.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Preparatul LDL purificat prezintă o rezistență nativă relativ mare la oxidare, soluția 0.1 mM / l având faza staționară de 820 minute (Tabelul I și figura 2).

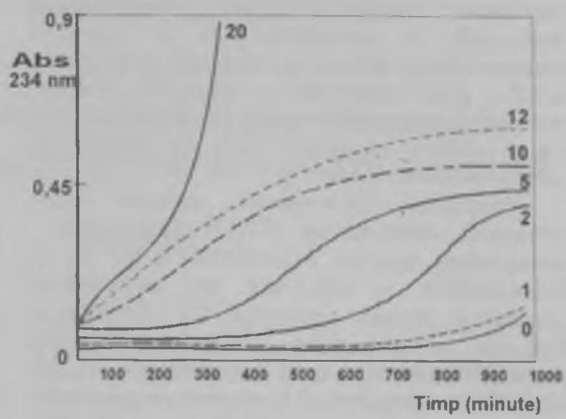


Figura 2. Oxidarea LDL în absența/prezența ionilor Cu^{2+} (1, 2, 5, 10, 12, 20 μM/l): graficele reprezintă creșterea absorbanței mediului la 234 nm, datorată formării dienelor conjugate.

Tabelul I. Parametrii cinetici ai variației absorbanței soluției LDL 0.1 μM/l, în absența/prezența Cu^{2+} în diverse concentrații (1-20 μM / l)

Preparatul	Lag-phase (minute)	Rata de propagare (ΔAbs/min)
LDL 0.1 μM/l	820 '	6.35×10^{-4}
LDL 0.1 μM/l + Cu^{2+} 1 μM/l	800 '	6.00×10^{-4}
LDL 0.1 μM/l + Cu^{2+} 2 μM/l	600 '	6.90×10^{-4}
LDL 0.1 μM/l + Cu^{2+} 5 μM/l	240 '	8.50×10^{-4}
LDL 0.1 μM/l + Cu^{2+} 10 μM/l	15-30 '	25×10^{-4}
LDL 0.1 μM/l + Cu^{2+} 12 μM/l	0	33×10^{-4}
LDL 0.1 μM/l + Cu^{2+} 20 μM/l	0	50×10^{-4}

Tabelul II. Parametrii cinetici ai variației absorbanței preparatului LDL:Cu^{2+}=1:50, în prezența vitaminelor antioxidante în diverse concentrații și combinații

Preparatul	Lag-phase (minute)	Rata de propagare (ΔAbs/min)
LDL 0.1 μM/l + Cu^{2+} 5 μM/l	240 '	8.50×10^{-4}
+ vitamina C 2.5 μM/l	360 '	13.60×10^{-4}
+ vitamina C 5 μM/l	420 '	11.00×10^{-4}
+ vitamina C 10 μM/l	>1000 '	0.30×10^{-4}
+ vitamina E 0.5 μM/l	330 '	11.10×10^{-4}
+ vitamina E 1 μM/l	600 '	11.70×10^{-4}
+ vitamina E 2 μM/l	800 '	0.20×10^{-4}
+ vitamina E 4 μM/l	>1000 '	0.05×10^{-4}
+ vitamina A 0.1 μM/l	360 '	10.70×10^{-4}
+ vitamina A 0.2 μM/l	840 '	10.60×10^{-4}
+ vitamina A 0.4 μM/l	>1000 '	0.35×10^{-4}
+ vit.C 5 μM/l + vit. E 0.5 μM/l	600 '	15.30×10^{-4}
+ vit.C 5 μM/l + vit. A 0.1 μM/l	870 '	8.00×10^{-4}
+ vit.E 0.5 μM/l + vit. A 0.1 μM/l	500 '	7.95×10^{-4}
+ vit. C 5 μM/l + vit.E 1 μM/l + + vit. A 0.1 μM/l	>1000 '	0.30×10^{-4}

Concentrațiile micromolare ale ionului de Cu^{2+} în intervalul 1-10 μM / l (10-100 mol Cu^{2+}/LDL), exercită asupra LDL un stres oxidativ proporțional cu concentrația Cu^{2+} (atât din punctul de vedere al fazei staționare cât și al ratei de propagare); la concentrații ale $Cu^{2+} > 10$ μM / l, efectul prooxidant este atât de puternic încât practic nu există fază staționară, dar rata de propagare a procesului oxidativ este proporțională cu concentrația Cu^{2+}; la concentrații ale $Cu^{2+} \leq 1$ mM / l faza staționară nu se modifică, iar rata de propagare este chiar mai mică decât a preparatului nativ, sugerând că la concentrații submicromolare, Cu^{2+} inhibă oxidarea LDL (?).

Pentru a studia influența vitaminelor antioxidante asupra oxidării LDL, din experimentul mai sus relatat am ales preparatul LDL : Cu^{2+}= 1 : 50 (fază staționară = 240 minute, rată de propagare = 8.50×10^{-4}), la care s-au adăugat cantități diferite de vitamine C, E și A. Tabelul II conține rezultatele parametrilor oxidării pentru modelele experimentale alese.

Având în vedere raportul de concentrații ales, vitamina A pare a fi cel mai eficient antioxidant (de 5 ori mai eficientă ca vitamina E și de 25 de ori comparativ cu vitamina C). Efectul antioxidant este direct proporțional cu concentrația vitaminelor. La concentrații corespunzătoare celor fiziologice, rezistența la oxidare a LDL nativ crește de 2.5 ori în cazul vitaminei E și de 1.5 ori pentru vitaminele C și A.

Deoarece concentrația fiziologică a vitaminei E în LDL este de aproximativ zece ori mai mare decât a vitaminei A (25 ± 10 μM/l, respectiv 2 ± 0.5 μM/l) și mai puțin supusă oscilațiilor,

contribuția vitaminei E la procesul oxidativ este esențială.

Având în vedere că timpul de înjumătățire plasmatică al LDL este de aproximativ 20 - 24 de ore (mai lung la persoanele cu deficiență a receptorilor pentru LDL),[19] creșterea de 3 - 4 ori a concentrațiilor plasmatice ale celor trei vitamine, crește rezistența la oxidare a LDL peste limita de timp impusă de rata metabolizării lor.

Între necesarul zilnic de VAO (60 mg vitamină C - 0.34 μM, 10 mg vitamină E - 23 μM și 1 mg vitamină A - 3.5 μM) și dozele la care apar efecte adverse (mai mult de: 4 g vit.C, 600 mg vit. E și 20 mg vit. A), diferențele sunt foarte mari.[17,18] Creșterea concentrațiilor plasmatice ale vitaminelor se realizează prin suplimentarea zilnică cu 0.5 - 1 g a vitaminei C, 100 mg vitamină E și / sau 10 mg vitamină A. Suplimentarea vitaminelor este esențială la marii fumători, diabetici, hipertensivi sau la persoanele cu altă sursă (toxice, poluanți) de agenți oxidanți.

Asocierea VAO are un efect sinergic; probabil vitaminele hidrosolubile sunt oxidate mai întâi în mediul apos plasmatic, menținând vitaminele liposolubile în Lp ca ultimă barieră în calea agenților oxidanți.

Ionii metalelor tranziționale în formă redusă (Cu^+, Fe^{2+}, Mn^+) au un rol cheie în peroxidarea lipidelor sub acțiunea speciilor reactive ale O_2 (anionul superoxid $O_2^{\cdot-}$, peroxidul de hidrogen H_2O_2 și radicalul hidroxil HO ·).[5] Prima linie celulară de apărare împotriva efectului distructiv al radicalilor liberi este reprezentată de sistemul enzimatic Superoxid dismutază (SOD) / Catalază / Peroxidaza Seleniu-Glutation Dependentă (Se-Glu Px). Extracelular, formarea radicalilor liberi poate fi prevenită prin menținerea ionilor metalelor tranziționale în formă oxidată (Cu^{2+}, Fe^{3+}, Mn^{2+}), proces realizat cu ajutorul antioxidanților naturali: vitamina C în compartimentele apoase și vitaminele E și probabil A, în fazele lipidice.

Izolarea compartimentului de reacție a dovedit că oxidarea nu este dependentă de oxigenul atmosferic; probabil este nevoie de o cantitate foarte mică de oxigen, care inițiază formarea radicalilor liberi, reacția desfășurându-se ulterior în lanț.

CONCLUZII

Susceptibilitatea LDL la oxidare depinde atât de concentrația agentului oxidant cât și de prezența și concentrația agenților antioxidanți naturali. Vitaminele antioxidante întârzie procesul de oxidare *in vitro* a LDL, prin expunerea la ioni de cupru. Asocierea vitaminelor antioxidante pare a avea un efect sinergic.

Mulțumiri: Fundației Clinice Internaționale Cleveland (U.S.A.), Departamentului de Patologie Clinică - Biochimie, pentru asistența tehnică care a făcut posibilă realizarea acestui proiect.

BIBLIOGRAFIE

1. Chisolm III GM - *Oxidized Lipoproteins*, in Plasma Lipoproteins and Coronary Artery Disease. Kreisberg RA, Segrest JP (eds): Blackwell Sc. Publ. Boston, 1992:201-222
2. Chisolm III GM - *The Oxidation of Lipoproteins: Implications for Atherosclerosis*, in Biological Consequences of Oxidative Stress - Implication for Cardiovascular Disease and Carcinogenesis. Spatz L, Bloom AD (eds): Oxford University Press, Oxford, 1992:78-106
3. Leake DS - *Oxidised LDL and atherogenesis.* Br Heart J, 1993; 69:476-478
4. Bruckdorfer R - *Cellular Events in the Development of Atherosclerosis*, in Risk Factors for Cardiovascular Disease in Non-Smokers. Weetman DF, Wood D (eds): Karger, Basel, 1993:7-15
5. Panasenko OM, Sergienko VI - *Free-radical modification of blood lipoproteins and atherosclerosis.* Biol Med, 1994; 7:323-364
6. Olsson AG - *Oxidized lioproteins and the role of antioxidants in treatment and prevention of atherosclerosis.* Lipid Review, 1995; 9:1-5
7. Morisaki N, Yokote K, Saito Y - *Vitamin E and atherosclerosis: from the viewpoint of arterial wall cell function, in Vitamin E - Its Usefulness in Health and in Curing Diseases.* Mino M (ed): Japan Sci.Soc.Press, Tokyo, 1993:263-273
8. Carlson RH - *Targeting atherosclerosis with vitamins.* Cardiology World News, 1993:30
9. Mezzetti A, Lapenna D, Pierdomenico SD - *Vitamins E, C and lipid peroxidation in plasma and arterial tissue of smokers and non-smokers.* Atherosclerosis, 1995; 112:91-99
10. Bowry VW, Stocker R - *Tocopherol-mediated peroxidation: The prooxidant effect of vitamin E on the radical-initiated oxidation of human LDL.* J Am Chem Soc, 1993; 115:6029-6044
11. Maiorino M, Zamburlini A, Roveri A - *Copper-induced lipid peroxidation in liposomi, micelles, and LDL: Which is the role of Vitamin E?* Free Rad Biol Med, 1995; 18:67-74
12. Gaziano JM, Hatta A, Flynn M - *Supplementation with beta-carotene in vivo and in vitro does not inhibit LDL oxidation.* Atherosclerosis, 1995; 112:187-195
13. Mackness MI, Durrington PN - *HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation.* Atherosclerosis, 1995; 115:243-253
14. Retsky KL, Frei B - *Vitamin C prevents metal ion-dependent initiationand propagation of lipid peroxidation in human LDL.* Biochem Biophys Acta, 1995; 1257:279-287
15. Maggi E, Marchesi E, Ravetta V - *Low density lipoprotein oxidation in essential hypertension.* J Hypertens, 1993; 11:1103-1111
16. Esterbauer H, Striegl G, Puhl H - *Continuous monitoring of in vitro oxidation of human LDL.* Free Rad Res Commun, 1989; 6:67-75
17. Wilson JD - *Vitamin Deficiency and Excess*, in Harrison's Principles of Internal Medicine. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG (eds): McGraw-Hill Book Company, New-York, 1987:410-418
18. Chaney SG - *Principles of Nutrition II: Micronutrients*, in Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. Devlin TM (ed): Wiley-Liss, New-York, 1992:1115-1147
19. Brown MS, Goldstein JL - *How LDL Receptors Influence Cholesterol and Atherosclerosis.* Scientific Am, 1985; 251:52-97

Kórismézési és kezelési tapasztalatok endokrin ophthalmopathiában

Elekes Ella Mária[1], Kun Imre Zoltán[2]

Oftalmopatia endocrină constituie o entitate de sine stătătoare în cadrul îmbolnăvirilor autoimune ca boala Basedow-Graves şi tiroidita Hashimoto al căror studiu clinic câştigă din ce în ce mai mult interes, respectiv necesită colaborare interdisciplinară oftalmologică, endocrinologică şi radiologică. Din considerentele mai sus amintite, respectiv pe baza referirilor din literatura de specialitate (diagnostic, stadializare, tratament), am elaborat un protocol diagnostic şi de tratament propriu pe baza căruia din 1996 urmărim un grup de pacienţi cu boala Basedow-Graves. În această perioadă am promovat introducerea în practica de zi cu zi a procedurilor de diagnostic paraclinice non-invazive ca ecografia şi computertomografia orbitară, a procedeelor moderne de tratament, respectiv urmărirea longitudinală a pacienţilor. Lucrarea de faţă doreşte să rezume experienţa noastră în domeniu.

Cuvinte cheie: oftalmopatie endocrină, boala Basedow-Graves, orbitopatie autoimună

The endocrin ophthalmopathy constitute an apart entity of the autoimmun diseases like the Basedow-Graves disease and the Hashimoto thyroiditis, which are coming more and more in the center of the clinical research and they need ophthalmological-endocrinological-radiological interdisciplinar collaboration. After these facts, founded on the special literature (diagnostical elements, stadialization and treatment) we elaborated an own diagnostical-therapeutical protocol. Based on this we followed up a group of patients with Basedow-Graves diseases since 1996. In this period we try to inroduce in the daily practice the non-invazive paraclinical diagnostical procedures like ultrasonography, the orbital CT and the modern therapeutical procedures linked with the longitudinal follow up of the patients. This paper would like to resume our experience in this domain.

Key words: endocrin ophthalmopathy, Basedow-Graves diseases, autoimun orbitopathy

Az endokrin ophthalmopathia (EOP) a Basedow-Graves kórt és a Hashimoto thyroiditist okozó autoimmun megbetegedés keretében fellépő önálló entitás, amelynek tanulmányozása, klinikuma egyre nagyobb figyelmet, valamint szemészeti- endokrinológiai- radiológiai interdiszciplináris közreműködést igényel.

A Basedow-Graves kór részjelenségeként jelentkező infiltratív ophthalmopathia kialakulását korábban endocrin tényezőkkel, a pajzsmirigy és a hypophysis megváltozott működésével magyarázták. Az utóbbi kutatási eredmények alapján ma az EOP-át autoimmun betegségnek tekintjük. A nagyszámú immunológiai vizsgálat és számos részprobléma megoldása ellenére a betegség létrejöttének pontos mechanizmusát még nem ismerjük.

Az EOP jellemző tünetei: az exophthalmus, a ritka pislogás, a tág szemrés, a felfelé tekintéskor megemelkedő szemnyomás, a szemhéjak oedémája, a conjunctiva chemosisa, a súlyosabb esetekben kialakuló diplopia, látóidegérintettség (papilla oedema, később atrophia), szemhéjretrakció, szemhéj mozgászavarok, keratitis e legophthalmo, a könnytermelésben bekövetkező mennyiségi és minőségi elváltozások. E tünetek egyrésze az EOP-hoz gyakran társuló hyperthyreosis talaján alakul ki (thyreotoxicus szemtünetek) és az ilyenkor jelentkező fokozott szimpatikotoniával kapcsolatos. A tünetek másik része az EOP-ra jellemző pathológiai elváltozások következménye és az úgynevezett infiltratív ophthalmopathia részét képezi.

Az EOP jellegzetes tüneteinek kialakulásáért felelős pathológiai eltérések, melyek a külső szemizmokban, az orbitális kötőszövetben és a könnymirigyben egyaránt kimutathatók:

1. a sejtes infiltráció (lymphocyta, plasmocyta, monocyta, mastocyta, fibroblast) jelenléte.

2. glycoproteinek (GP) és glycosaminoglycanok (GAG) felszaporodása a sejtközötti állományban.

[1]Marosvásárhelyi Szemklinika
[2]Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika
Szerkesztőségbe érkezett: 1998.06.12
Levélcím: Elekes Ella Mária, Marosvásárhelyi Szemklinika, str. Lupeni nr. 26, 4300 Târgu - Mureş

3. a szövetek magas víztartalma
4. a szövetek magas zsírtartalma
5. a fokozott collagén szintézis, fibrozis, hegesedés, atrophia és
6. a primer degeneratív elváltozások hiánya.

A betegség létrejöttét magyarázó elméletek négy csoportba oszthatók, négy lehetséges immunológiai alapmechanizmusra vezethetők vissza:

1. Keringő antithyreoglobulin antitestek és pajzsmirigy eredetű, szemizom membránokon lerakódott thyreoglobulin (TG) molekulák közötti reakció.

2. Szemizom membránok és hypophysis által termelt anyagok (TSH, TSHszerű anyagok, "exophthalmos producing factor") valamint humorális immunológiai faktorok (a szokástól eltérő szerkezetű és hatású immunoglobulinok) közötti kölcsönhatás.

3. Keresztreagáló autoantitestek (anti - thyreoida autoantitestek és thyreoidea sejtmembrán antigénekkel azonos membrán antigének közötti reakció).

4. Szervspecifikus autoimmun reakciók (szemizom membrán ellenes, orbita kötőszövet ellenes, könnymirigy ellenes autoantitestek és sejtek által közvetített autoimmun reakciók).

Az EOP és a vele gyakran társuló másik autoimmun betegség, a Basedow-Graves hyperthyreosis okozta szisztémás immunológiai változásokról sokat tudunk, ismerjük a vérben megjelenő, felszaporodó humorális faktorokat és a celluláris immunrendszer számos eltérését. Lényegesen kevesebb ismerettel rendelkezünk az orbitában zajló lokális immunológiai folyamatokról, melyek fontos szerepet játszanak az EOP kialakulásában, egyes vélemények szerint az összekötő láncszem szerepét tölthetik be a szisztémás immunreakciók és a szemtünetek hátterében álló pathológiai eltérések között.

A felvázoltak értelmében az EOP-ás státus kiértékelésében szerepet kap a klinikai-endokrinológiai és szemészeti vizsgálat, a specifikus paraklinikai-és labor-vizsgálatok, képalkotó eljárások (UH,CT) amelyek egyben az EOP aktuális stadializálását is szolgálják, és mint ilyen igen lényegesek a therapiás irányvonalak meghatározásában.

A kórisme felállítását és a stádium meghatározását követően az esetet stádium-függően be kell sorolnunk a következőkben felvázolt therapiás lépcsőfokok valamelyikébe:

Stádium

1. A beteg megnyugtatása (estek többségében benignus lefolyás)

A pajzsmirigy terápia formája nem befolyásolja
Hypothyreosis kerülendő!
Béta-adrenerg blokkoló

2-3a. 1%-os metilcellulóz, 5%-os guanethidin, sötét szemüveg
Béta-adrenerg blokkoló, diureticum
Vízszintes testhelyzet kerülése

3b-4a. Lagophthalmus esetében blepharorrhaphia, kötőhártyafedés, Botullinus - A toxin
Mérlegelendő az aktív, agresszív terápia!

4b-6. Immunszupresszív szerek: kortikoszteroidok, cyclosporin-A, nagy dózisú humán immunoglobulin,cyclophosphamid,azathiophrim, methotrexat
Plazmaferezis
Retrobulbáris tér megavoltos besugárzása (lineáris gyorsító, Co:20 Gy)
Dekompressziós műtét
Szemizmok sebészi korrekciója, Botullinus - A toxin

Erősen vitatott kezelési formák:
pajzsmirigy totális ablációja
hypophysis irradiációja
metronidazol
litroszulfánum (Lycurim)

Saját anyagunk (1996 március - 1998 március) 21 esetet számlál amelyből 4 akcidentálisan került szemvizsgálatra. A 21 páciensből 17 nő (81%) és 4 férfi; az esetek 67%-a (14) 20-50 éves korcsoportba tartozik. Endokrinológiai diagnózis az esetek 90%-ában (19) már előzetesen létezett, ebből 28% (8) egy évnél régebbi folyamatot jelzett.

A szemészeti státus kiértékelése:
-Szimpatikotonia - 90 %-ban jelen volt
- szemrés megnagyobbodás (>11mm) - 90%
- pozitív Graefe tünet - 81%
- pozitív Moebius tünet - 86%
-Oedema / chemosis - 90%-ban volt jelen
-Könnytermelés - könnyfilm-felszakadási idő (BUT) csökkenése (<10") - 52%
- pozitív Schirmer próba (<10mm/5') - 24%
-Exophthalmus (>20mm) - 19%
-Diplopia / Motilitás zavara - 38%
-Elülső pólus - Cornea érintettség -33%
-Látásélesség csökkenése (1.0-0.3) -29%
-Szemnyomás emelkedés (>20Hgmm) - 5 esetben volt jelen
-Szemfenéki kép - enyhe papilla dekoloráció - 4 esetben
-Látótér (perimetria) - 4 esetben mutatott egy vagy kétoldali körkörös beszűkülést
-Echographia - a belső egyenes szemizom 67%-ban (14) mutatott megvastagodást
-Pozitív dukciós teszt (belső és alsó egyenes szemizmok) - 12 esetben
-Pozitív szemészeti diagnózis (EOP) - a vizsgált esetek 76%-ában. A 12, egy évnél nem korábban diagnosztizált esetből 11-nél volt jelen EOP, ami azt sugallja, hogy az EOP

megjelenése nem áll egyenes arányban az endokrinológiai megbetegedés fennállásának időtartamával.

Az endokrinológiai kivizsgálás során végzett török nyereg - rtg. felvétel nem mutatott kóros eltérést egy esetben sem.

Az alkalmozott endokrinológiai therapia:

- Thyreostatikumok - Thyrosol
  - 3 hétig: 30-40 mg/nap (60 mg/nap) - 11 eset
    a golyva * nagysága
    * jódellátottsága
    * súlyossága szerint
  - utána 1,5-2 évig: 20 mg/nap
- b-blokkolók - Propranolol, Metoprolol, Alprenolol, stb. - 13 eset

Hatásuk kétirányú * cardiális tachiaritmiák kezelése

* a periférián a T4 - T3 átalakulás gátlása

- Szedatívumok - minor tranquillánsok
  - benzodiazepinek, altatók - 13 eset
  - esetenként Tioridasin
- Cave - alkohol, koffein, nikotin
- Szükség esetén (praeop.) - Lítium (Lugol): nagy dózisban a pajzsmirigyhormonok szekrécióját gátolja.

Thyronorman (Kalium-perchlorát) -1g/nap a jódakkumuláció gátlására.

Aktív EOP esetén

* Célja - a gyulladásos - infiltrációs tünetek csökkentése

- Corticosteroid therapia: 13 eset
  Methypred - 3 napig - 3x250 mg/nap vagy
  - 250 mg/nap
  - utána 6-8 hétig - 250 mg másnaponta
- Esetenként T4 a thyreostatikumok mellett: Dmax=50mg
- Radiotherapia, dekompressziós műtét - saját anyagunkban nem fordult elő.

Szemészeti lokális kezelés:

- Tüneti kezelés - helyileg: műkönny (Lacrisifi, Oculotect, Lacrimi artificiale, Humalac-B) -16 eset
- Lokális szemnyomáscsökkentés (Timoptic, Betoptic) - 3 esetben
- Lokális szteroidkezelés (Garasone, Spersadex, Maxitrol) - 4 esetben

Egy esetben szubtotális thyreoidectomia történt, amely a létező EOP akutizálódását váltotta ki és azonnali parenterális (I.V.) Szteroid kezelést (Dexamethasone) valamint lokális nyomáscsökkentő kezelést (Timoptic) igényelt.

Összefoglalásképpen elmondhatjuk, hogy a szakirodalom jelenlegi álláspontja alapján megszerkesztett vizsgálati- és követési protokollum az EOP-val önálló autoimmun pathológiai entitással foglalkozik, az endokrinológiai követéssel és a kórismét és therapiát segítő más klinikai- és parakilinikai eljárásokkal párhuzamosan. A protokoll - figyelembe véve a létező besorolási-stadializálási-kritériumokat, a pozitív kórisme felállítását, a stádiumnak megfelelő therapiát és a longitudinális követés biztosítását célozza. A vizsgált esetek 76%-ánál volt jelen EOP. A legérintettebbnek tűnő korcsoport a 20-50 év közötti nők voltak. A szemészeti elváltozásokat inkább az enyhe, főleg szimpatikotoniás elváltozások, valamint oedema, chemosis és a módosult könnyelválasztás képviselték. Kevésbbé volt észlelhető exophthalmus, motilitászavar, látás- és látótér, valamint szemnyomáselváltozás. A szemizom echographia illetve a dukciós teszt igen érzékenyen jelezte az orbitában zajló infiltratív gyulladásos folyamat jelenlétét, és mint ilyenek igen hatékony vizsgálati eljárásnak bizonyultak. A therapia a diagnosztikai stádiumoknak megfelelően endokrinológiai - gyógyszeres, illetve szemészet - főleg lokális, tüneti volt. Az agresszívebb beavatkozást az általános szteroid kezelés jelentette, amelyre a betegek követel nélkül jól reagáltak. A longitudinális követést illetően, pozitív EOP kórisme esetén 3-6 hónapos endokrinológiai és szemészeti kontrollokat tartunk megfelelőnek.

A kezelés és követés ilyen módon történő irányítása a jó interdiszciplináris és a jó orvos-beteg kapcsolaton alakul, kapcsolat amely ma a medicína egyre több területén válik kívánatossá.

IRODALOM

1. Leövey András - *Pajzsmirigy betegségekhez társuló ophthalmopathia klinikuma és klasszifikációja*; Magyar Szakorvosi Archivum 1995; 4:218-222
2. Berta András, Kálmán Károly & col - *Könnyvizsgálatok endocrin ophthalmopathiában*; Szemészet, 1988; 125:250-256
3. MP Gavin, EG Kemp, CM Kirkerett - *Botulum toxin-A in the management of dysthyroid strabismus*; Orbit - 1997; Vol. 16, No.2:127-129
4. Forrest JV, Sutherland GR, Mc Dougcell IR - *Dysthyroid ophthalmopathy: Orbital evaluation with beta-scan ultrasonography*; J Clin Endocrinol Metab, 1977; 45:221-224
5. Werner SC - *Modification of classification of eye changes of Graves' disease: recommandation of the Ad Hoc Committee of American Thyroid Association*; J Clin Endocrinol Metab, 1977; 44:203
6. Jacobson HD, Gorman CA - *Diagnosis and management of endocrin ophthalmopathy*; Med Clin North Am, 1985; 69:973-988

Shuntul sistemico-pulmonar: procedeu paliativ de tratament în cadrul cardiopatiilor congenitale complexe

Emil Făgărășan[1], Radu Deac[1], Sorin Balos[2]

În perioada 1982 - 1997 în Clinica de Chirurgie Cardiovasculară Târgu - Mureș s-a efectuat un număr de 248 shunturi sistemico-pulmonare la bolnavi cu vârste între 3 luni - 37 ani. Au fost 6 grupe de malformații cardiace congenitale complexe. Mortalitatea spitalicească a fost de 3,62%. Urmărirea postoperatorie prin screening clinic s-a efectuat la peste 92% din bolnavi. Prin mijloace neinvazive (examen echodoppler) au fost investigate 60% din cazuri, la un interval de 1-3 ani postoperator, urmărindu-se funcția ventriculară și creșterea în dimensiuni a ventriculului stâng precum și a trunchiului și arterelor pulmonare. Durata medie între shuntul paliativ și corecția ulterioară, unde a fost cazul, a fost de 3,5 ani. La cei care au fost supuși intervenției de corecție secundară, reprezentând 42% din cazuri, s-a efectuat de rutină explorarea hemodinamică preoperatorie. Apreciem că shunturile sistemico-pulmonare constituie o metodă fiabilă de tratament paliativ la grupe de vârstă între 3 luni și 7 ani. La malformațiile congenitale complexe fără perspectivă de corecție secundară constituie una din metodele de elecție. Mortalitatea scăzută și rezultatele bune obținute încurajează aplicarea metodei în continuare, în vederea pregătirii corecției secundare.

Cuvinte cheie: tetralogia Fallot, cardiopatii congenitale, shunt sistemico-pulmonar

Between 1982-1997 in the Clinic of Cardiovascular Surgery of Târgu - Mureș, 248 patients underwent palliative repair: systemico-pulmonary shunt in patients between 3 months and 37 years of age. There were 6 groups of congenital cardiac malformations. The hospital death was 3.62%. Follow-up through clinical screening ranging from 1 to 3 years was done in over 92% of the patients. 60% of the cases were investigated through the noninvasive method - echodoppler and the left ventricular function and dimension of LV, PA were in view. The period of time between palliative repair and total correction was of 3,5 years. All the patients who underwent secondary correction, representing 42% of the total, had done cardiac and hemodynamic exploration. We conclude that systemico-pulmonary shunt has been an excellent methods of treatment at the 3 month to 7 years of age. The systemico-pulmonary shunt has represented an elective method in children with complex congenital cardiac disease without total correction expectation. Low mortality and good results encourage the use of this method with a view to total secondary correction.

Key words: Fallot tetralogy, congenital cardiopathies, systemico-pulmonary shunt

Alături de cardiopatiile dobândite ale aparatului cardiovascular, morbiditatea și mortalitatea prin cardiopatiile congenitale au o semnificație deosebită.

După diferite statistici incidența malformațiilor congenitale variază între 0,5 și 0,8% dintre născuții vii, ceea ce denotă faptul că la o rată constantă a natalității, la 1 milion de locuitori avem 4000 născuți vii, din care 112 -120 sunt cu malformații congenitale cardiace. Raportat la populația țării noastre, rezultă un număr anual de 2500 - 2600 copii cu malformații congenitale cardiace din care 10% o reprezintă tetralogia Fallot.

Tetralogia Fallot este o malformație cardiacă cianogenă ce permite uneori supraviețuirea până la vârsta adultă. Rygg,[1] descrie istoria naturală a bolii: 30% din bolnavi mor în primul an, 50% mor înainte de 5 ani, cauza cea mai des întâlnită fiind cianoza și hipoxia, de unde necesitatea inițierii tratamentului chirurgical în primii ani de viață.

Având în vedere domeniul vast al malformațiilor cardiace complexe, ținând seama de experiența clinicii noastre - pe o perioadă de 23 de ani - am analizat derivațiile sistemico-pulmonare ca metodă de tratament chirurgical paliativ în malformațiile cardiace congenitale.

Scopul procedeelor paliative a fost:

1. creșterea debitului sanguin pulmonar;
2. ameliorarea saturației de oxigen;
3. creșterea și dezvoltarea ramurilor pulmonare hipoplazice;
4. creșterea ventriculului stâng prin punerea sub sarcină.

[1]Disciplina de Semiologie Chirurgicală, Universitatea de Medicină și Farmacie, Centrul de Cardiologie, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară Târgu - Mureș
[2]Centrul de Cardiologie, Clinica de Chirurgie cardiovasculară Târgu - Mureș
Primit la redacție: 20.08.1998
Adresa pentru corespondență: Emil Fagarasan, Centrul de Cardiologie, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 50

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul actual se bazează pe cazuistica Clinicii de Chirurgie cardiovasculară din Târgu - Mureș în perioada 1975 - 1997. Tratamentul malformațiilor cardiace congenitale este complex aceasta având în general indicație de tratament chirugical, incluzând procedee paliative și corecții totale chirurgicale.

În clinica noastră, începând din 1982 până în 1997, s-au efectuat un număr de 248 de shunturi sistemico-pulmonare la pacienți cu vârste între 3 luni și 37 ani cu o medie de vârstă de 5,2 ani. Repartiția pe sexe a pacienților a fost următoarea: 130 pacienți de sex masculin și 118 pacienți de sex feminin. Toți pacienții la care s-a practicat shuntul sistemico-pulmonar ca metodă de tratament paliativ al malformațiilor cardiace erau sever simptomatici prezentând cianoză, crize hipoxice și hemoconcentrație. Diagnosticul pozitiv s-a pus prin explorare invazivă hemodinamică și cineangiografică.

Tabelul I. Afecțiunile pentru care s-au efectuat shunturi sistemico-pulmonare au fost următoarele:

Malformații cardiace congenitale	Număr cazuri	%
Tetralogia Fallot	161	64,91
Transpoziția marilor vase cu stenoză pulmonară	24	9,67
Atrezie tricuspidă	21	8,46
Ventricul drept cu cale dublă de ejecție și stenoză pulmonară	20	8,06
Atrezie de arteră pulmonară	12	4,83
Ventricul unic	10	4,03

Tehnica chirurgicală este în prezent standardizată, depinzând de anatomia arterei subclaviculare și a celei pulmonare. Prin toracotomie laterală dreaptă sau stângă se pătrunde în cavitatea pleurală. Se retrage plămânul spre hil. Incizia pleurei mediastinale cu evidențierea originii arterei subclaviculare sau a trunchiului brahiocefalic. Disecția în hilul pulmonar cu evidențierea arterei pulmonare. Datorită abundenței circulației colaterale necesită frecvent hemostază prin electrocoagulare. Ca dificultăți la acest timp pentru abordul pulmonar drept uneori s-a sacrificat vena azygos. Se clampează lateral artera pulmonară înainte de prima bifurcație a arterelor lobare superioare. Bolnavii cu hemoglobină și hematocrit mari se anticoagulează cu 1mg/kgc de heparină. Se practică arteriotomie longitudinală și anastomoză termino-laterală cu o proteză tubulară, suturat cu fir Prolene 6/0 fir continuu. Se clampează emergența arterei subclaviculare, arteriotomie longitudinală și anastomoză termino-laterală cu proteza, suturată cu fir Prolene 6/0 fir continuu. Înainte de a efectua anastomoza proximală se ajustează lungimea protezei, lungimea în exces putând cauza cuduri anormale care pot determina tromboze secundare, proteza scurtă putând genera tracțiuni pe artera pulmonară ce duc în perspectivă la distorsiuni și stenoze ale arterei pulmonare. Urmează declamparea arterială și hiperinflația cu balonul a plămânului atelectatic. În acest moment se percepe trilul caracteristic al shuntului. Eventualele puncte de hemoragie de la nivelul anastomozei se opresc prin aplicarea a 2-3 puncte de hemostază cu fire suplimentare. Postoperator, bolnavii sunt anticoagulați minim pe o perioadă de 6-9 luni pâna la endotelizarea protezei, fiind digitalizați sau nu în funcție de prezența sau absența fenomenelor de insuficiență cardiacă. Ca și incidente și complicații imediate pot fi citate lezarea nervului laringian recurent, lezarea plexului cervical, lezarea ductului toracic urmată de limforagie sau chilotorace.

Tabelul II. Materiale utilizate în efectuarea shuntului sistemico pulmonar

Material protetic	Număr cazuri	%
Gore Tex	198	79,84
Vena safenă homologă	39	15,73
Pericard heterolog	9	3,63
Dura mater	1	0,40
Vena safenă autologă	1	0,40

REZULTATE

Ca o consecință a acestor procedee se obține suprimarea crizelor hipoxice cu dispariția acidozei și scăderea policitemiei la valori ale Hgb și Htc normale, cu toate consecințele - dispariția riscului trombozelor secundare, ameliorarea factorilor de coagulare, dispariția complicațiilor cerebrale, o dezvoltare somatică adecvată și o toleranță la efort bună.

Din punct de vedere reologic am constatat ameliorarea factorilor de coagulare cu scăderea consecutivă a hemoragiei postoperatorii la pacienții supuși ulterior unei corecții totale chirurgicale secundare.

Mortalitatea postoperatorie a fost de 3,62% (9 pacienți din 248) pe parcursul acestei perioade, 4 dintre pacienții operați au decedat în perioada imediat postoperatorie, în prima lună decedând încă 5 pacienți.

Urmărirea postoperatorie a cuprins 92,5% din totalul de pacienți operați în această perioadă; pacienții au fost examinați la 1, 3, 6, 12 luni de la data intervenției chirurgicale, ulterior fiind reevaluați anual în vederea realizării corecției chirurgicale

totale. La aceste controale pacienții au fost examinați clinic, electrocardiografic, radiologic de rutină; echocardiografic și hemodinamic înainte de corecția chirurgicală totală.

Durata medie între intervenția chirurgicală paleativă - shuntul sistemico-pulmonar - și intervenția chirurgicală de corecție totală a fost în medie de 3,5 ani, considerând că depășirea acestui interval duce la apariția hipertensiunii pulmonare secundare.

DISCUȚII

Indicația de corecție paliativă sau corecție totală depinde de anatomia malformației cardiace, pretabilă sau nu unei corecții totale primare precum și de experiența colectivului în tratamentul cardiopatiilor congenitale cianogene. Pe lângă tetralogia Fallot, alte malformații cardiace beneficiază de shunt sistemico-pulmonar, rezolvarea acestora intrând în competiție cu aplicarea anastomozelor cavo-pulmonare[2,3] care, atunci când nu există posibilitatea corecției totale imediate, oferă avantajul ameliorării condițiilor hemodinamice ale ventriculului drept. Dintre aceste malformații, cele care au fost incluse în acest lot de studiu sunt:

-atrezia tricuspidă, anastomoza sistemico-pulmonară fiind o soluție de electie când calibrul mic al ramurii drepte a arterei pulmonare sau presiunea arterială pulmonară ridicată contraindică anastomoza cavo-pulmonară sau operația Fontan;[4]

-atrezia pulmonară valvulară;

-ventriculul unic cu stenoză pulmonară;

-transpozițiile complete de vase mari cu stenoză pulmonară, când corecția lor totală este imposibil de realizat;

-ventricul drept cu cale dublă de ejecție și stenoză pulmonară.

Materialul prostetic cel mai utilizat a fost tubul de GoreTex datorită calităților sale:

-rata crescută de permeabilitate;

-endotelizarea rapidă după 6 - 8 luni;

-se pretează și la dimensiuni mici ale arterei subclavie de 3-5mm;

-pliabilitate foarte bună;

-preț de cost scăzut.

Procedeul paliativ preferat în clinică a fost shuntul Blalock Taussig[5] modificat de De Laval,[6] datorită multiplelor avantaje oferite:

-abord tehnic facil în special la nou-născuți și sugari;[7,8]

-incidența scăzută a insuficienței cardiace și a bolii vasculare pulmonare secundară fluxului excesiv;[9]

-rata de permeabilitate bună la 2 - 3 ani postoperator;[9]

-frecvența scăzută a stenozei pulmonare iatrogene;

- abordul relativ ușor al shuntului în vederea suprimării înaintea corecției totale;[10]

-creșterea indexului pulmonar (aria secțiunii Apdr+stg/m^2;[11,12,13]

-creșterea în dimensiuni a VS prin volumul enddiastolic.[14,15]

CONCLUZII

Shunturile sistemico-pulmonare constituie o metodă fiabilă de tratament paliativ la grupe de vârstă între 3 luni și 7ani.

La malformațiile congenitale complexe, fără perspective de corecție secundară, constituie una din metodele de electie.

Mortalitatea scăzută și rezultatele bune obținute încurajează aplicarea metodei în continuare în vederea pregătirii corecției secundare.

Shuntul cu vena safenă homologă constituie o premieră în utilizarea acestui tip de material.

BIBLIOGRAFIE

1 Sebening F, Laas J, Meisner H - *The treatment of Tetralogy of Fallot: early repair or palliation?* J Thor Cardiovasc Surg, 1984; 32:201-207

2 Stark J , De Leval M - *Surgery for Congenital Hearts Defects*, first edition Grune&Stratton; 1983

3 Rudo R Castaneda et al - *Cardiac surgery of the neonate and infant*, WB Saunders Company, 1994

4 Choussat A, Fontan E, Besse P, et al - *Selection criteria for Fontan procedure*. Pediatric Cardiology, RH Anderson, A Shinebourne, eds Edinburgh, Churchill Livingstone, 1978:559-566

5 Blalock A, Taussig BH - *The surgical treatment of malformation of the heart - in which is pulmonary stenosis or pulmonary atresia*, in LAMA 1945; 128:189-202 / republicat în LAMA 1984; 251, 16:2123 -2138

6 Laval M, Mckay R, Jones M et al- *Modified Blalock-Taussig shunt. Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts*. J Thor Cardiovas Surg, 1981:112

7 Roth MS, Hardesty RL, Siewers RD et al - *Blalock shunt: Procedure of choise in infants*. J Cardiovasc Surg 1984; 25, 1:1-4

8 Woolf PK, Stephenson LW, Meijboom E et al - *A comparison of Blalock-Taussig, Waterston. and Polytetrafluorethylene shunts in children less than two weks of age*. Ann Thor Surg, 1984; 38:1

9 Bove EL, Sondheimer HM, Byrum CJ et al - *Pulmonary hemodinamics maintenance of palliation following polytetrafluoroethylene shunts for cyanotic congenital heart disease*. Am Heart J 1984; 108, 2:366-369

10 Delores D, Ishmael RG - *Department of Pediatrics, Surgery and pathology*, New York University Medical Center, USA. Pediatric Cardiology, 1984; 5:13-18

11 Guyton RA et colab - *The Blalock- Taussig Shunt*. J Thor Cardiovasc Surg, 1983; 85, 6:917

12 Di Donato Rm, Jonas Ra, Lang P et al - *Neonatal repair of tetralogy of Fallot with and without pulmonary atresia*. J Thor Cardiovasc Surg, 1991; 101:126-137

13 Nakata S, Innoi Y, Takanashi Y, et al - *A new method for the quantitative standardization of cross sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart disease with decreased pulmonary blood flow*. J Thor Cardiovasc Surg, 1984; 88: 610

14 Brandt III Berkeley, Camacho JA, Mahoney LT - *Growth of the pulmonary arteries following blalock-taussig shunt;* Ann Thor Surg 42; S1-S4 Suppl. 1986

15 Yasuaki Naito Md, Tsuyoshi Fujita Md, Toshikatsu Yagihara Md et al - *Usefulness of left ventricular volume in assesing Tetralogy of Fallot for total correction*. Am J Cardiol 1985; 56:356-359

Infecția cu Helicobacter pylori la copii cu durere abdominală recurentă

Amalia Făgărășan[1], Constantin Rusnac[2]

Posibilitățile efectuării endoscopiei la copil, precum și identificarea microorganismului Helicobacter pylori au dus la reevaluarea frecvenței și importanței bolilor gastroduodenale (gastrita, ulcerul gastric și duodenal) în patologia copilului.În acest sens s-a efectuat un studiu endoscopic pe un lot de 62 de copii care prezentau dureri abdominale recurente cu caracter organic, la care s-au pus în evidență modificări histologice în 19 cazuri, respectiv 30,6%. Infecție cu Helicobacter pylori a fost găsită la 5 copii.
Cuvinte cheie: examen endoscopic, Helicobacter pylori, copil.

The modern tehnic available for the investigation of the gastrointestinal tract, demonstrate the importance of gastroduodenal diseases in children"s pathology.The autors have explored with endoscopic investigation 62 children with recurrent abdominal pain organic.They have found 30,6% abnormal histologycal.
Keyword: endoscopic investigation, Helicobacter pylori, child.

Helicobacter pylori infectează 50% din populația lumii.[8,12,15] Infecția apare în mod uzual în copilărie și este întâlnită într-un procent ridicat la adult. Ea este distribuită neuniform pe planetă, fiind mai comună țărilor cu un nivel socio-economic mai scăzut. Prevalența infecției crește cu vârsta, fiind mai ridicată în țările în curs de dezvoltare, unde și vârsta la care are loc invazia în organism este mult mai mică.[1,4,11] Vârsta la care este dobândită infecția poate fi foarte importantă în determinarea evoluției bolii; posibilitatea de instalare a atrofiei va fi mult mai mare dacă infecția este dobândită în prima parte a vieții, infecția din timpul copilăriei are ca efect distrugerea masivă a mucoasei gastrice, din care rezultă reducerea secreției de acid și o mică ulcerație.[3,9,16]

Cum produce Helicobacter pylori boala este încă este foarte neclar; multe mecanisme patogene au fost implicate, între care sunt incluși factorii ce favorizează colonizarea, permițând supraviețuirea microbului și menținerea infecției care cauzează boala.[3,7,12]

Lucrarea de față urmărește studierea endoscopică a copiilor care prezentau dureri abdominale cu caracter recurent (DAR) în vederea evidențierii unor modificări histologice și eventual pentru a stabili corelații cu caracterele DAR.

[1]Clinica Pediatrie I- Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș
[2]Clinica Pediatrie III - Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș
Primit la redacție:25 11 1998
Adresa pentru corespondență: Amalia Făgărășan, Clinica Pediatrie I, UMF Târgu - Mureș, str. Gh Marinescu nr.38

MATERIAL ȘI METODĂ

Pe baza datelor prezentate mai sus, culese din diverse materiale bibliografice și a unor constatări personale că mulți copii internați în serviciul nostru cu DAR prezentau manifestări ce permiteau încadrarea diagnostică pentru gastrită sau boală ulceroasă, mi-am propus efectuarea unui studiu endoscopic pe un lot de 62 de copii, cu vârsta cuprinsă între 10 ani și 11 luni și 17ani și 6 luni, deci vârsta medie a lotului a fost de 13,8 ani, dintre care 41 au fost de sex feminin (66,12%), iar 21 de sex masculin (33,87%), în perioada 1994-1996. Explorarea endoscopică a fost efectuată în serviciul de explorări endoscopice a Clinicii Medicale nr. 1 din Târgu - Mureș.

Indicația majoră a endoscopiei gastrointestinale superioare a fost durerea abdominală recurentă, în condițiile în care rezultatul radiografiei esogastroduodenale baritate a fost neconcludent. Am folosit criteriile de încadrare în durere organică conform Datebase Pediatric:

- durere abdominală însoțită de vărsătură;
- masă abdominală sau distensie;
- anemie, hematochinezie sau melenă;
- diaree(cu sau fără sânge);
- retard al creșterii;
- grețuri sau vărsături;
- leziuni perianale;
- scădere în greutate.

Din motive obiective am fost în imposibilitatea de a face testări serologice pentru

identificarea infecției la lotul studiat și tot din limitări tehnice nu am putut cuprinde în lot copii sub vârsta de 10 ani.

Pentru fiecare pacient am căutat în anamneză ingestia de medicamente cu potențial ulcerogen (antiinflamatoare nesteroidiene, anticoagulante). Au fost excluși din lot cei cu tratamentele sus menționate. Pentru endoscopie s-a folosit panendoscopul de tip Olympus CFXQ-30. S-a practicat în toate cazurile biopsie de la nivelul antrului. Fragmentele bioptice au fost fixate și lucrate după metoda May-Grunwald-Giemsa. Fiecare biopsie a fost citită de doi anatomopatologi de la Clinica de anatomie patologică a UMF Târgu-Mureș.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din totalul de 62 endoscopii gastrointestinale superioare efectuate, s-a constatat că 19, respectiv 30,6% prezentau aspecte histologice anormale, elocvente pentru gastrită. Gradele de inflamație au fost variabile. Infiltratele inflamatorii au fost constituite din polimorfonucleare neutrofile, limfocite și câteva eozinofile.

Tabelul I. Aspectele histologice ale biopsiilor prelevate

Total copii	Aspect histologic normal	Aspect histologic anormal
62	43	19

Aspectele endoscopice găsite la cei 19 copii au fost: gastrită cronică superficială la 9 copii, bulbită la 5 copii și ulcer duodenal la 4 copii, situație redată în tabelul II.

Tabelul II. Aspectul endoscopic

Total copii	Gastită cronică superficială	Bulbită	Ulcer duodenal
19	9	5	4

Aspectul găsit cel mai frecvent este acela de gastrită antrală nodulară. Prezența leziunii de gastrită antrală nodulară este explicată în literatura de specialitate[6,14,15] ca un răspuns local particular întâlnit doar la copil, el neapărând la populația adultă. În general se afirmă că la copil reacția limfoidă este mai exprimată.

Histologic s-a decelat infiltrat inflamator celular mixt: plasmocite, limfocite, polimorfonucleare și doar în 2 cazuri eozinofile.

Un obiectiv esențial al studiului meu a fost acela de a urmări prezența de Helicobacter pylori atât la pacienții cu leziuni histologic anormale cât și la cei cu aspect histologic normal.

În tabelul III voi reda rezultatele studiului:

Tabelul III.

Leziune endoscopică	Gastrita cronică superficială	Bulbită	Ulcer duodenal	Fără leziune endoscopică
Infecție cu H. pylori	7	5	3	0
Fără infecție cu H. pylori	2	0	1	43

Așa cum este descris și în literatura de specialitate,[5,11,15] Helicobacter pylori este un agent patogen a cărui prezență în stomac se asociază cel mai frecvent cu gastrita. În absența Helicobacter pylori gastrita este foarte rară (situație descrisă mai ales în patologia adultului).

Inițial apare episodul acut de gastrită cu durată variabilă, de la săptămâni la luni, după care urmează transformarea într-o inflamație cronică cu apariția de macrofage, limfocite, plasmocite.

Frecvent localizarea gastritei este antrală, zonă a stomacului care nu secretă acid. Mecanismul prin care Helicobacter pylori determină inflamația este încă destul de puțin clarificat, existând o serie de explicații.[10,13]

Un aspect clinic care ne-a atras atenția a fost acela că durerea abdominală recurentă a fost frecvent asociată cu meteorismul și anorexia. Deși în literatură se citează[10,14,15] că hematemeza este o manifestare clinică constantă alături de durerea abdominală recurentă la cei infectați cu Helicobacter pylori, în lotul nostru nu am decelat decât un procent de 12,5%, ceea ce nu este semnificativ.

Rezultatele endoscopiei la cei 19 copii au arătat un aspect deosebit de interesant, acela de floră asociată infecției cu Helicobacter. Situația este redată în tabelul IV:

Tabelul IV.

Leziune endoscopică	Gastrită superficială 7	Ulcer duodenal 5
Floră asociată	Candida albicans 3	Candida albicans 2

În literatura de specialitate acest aspect este amplu relatat,[14,15,16,21] explicația este incomplet prezentată; se pare că microorganismul cauzează o inflamație cronică activă a stomacului ce poate eventual conduce la atrofia mucoasei, făcând posibilă și datorită unui răspuns particular al gazdei, o infestare fungică sau parazitară.

Din rezultatele studiului reiese că nu doar gastrita este asociată cu Helicobacter pylori ci și ulcerul duodenal. Înțelegerea modalității în care Helicobacter pylori poate determina leziune ulcerativă este foarte bine cunoscută, dar explicația faptului că un microorganism ce

colonizează doar epiteliul gastric produce o inflamație a duodenului este mai dificilă - aceasta ar fi aceea a prezenței zonelor de metaplazie gastrică la nivelul duodenului (metaplazia gastrică la copil însă este neobișnuită, ei având secreție acidă mai scăzută decât adultul).[14,17]

Dovada faptului că Helicobacter pylori este responsabil de apariția ulcerului duodenal rezidă din evidențele epidemiologice și din efectele terapiei antimicrobiene aplicate.[2,5,6,9,13]

Studii efectuate arată că 95% dintre bolnavii cu ulcer duodenal sunt infectați cu Helicobacter pylori; întrebarea care se pune este de ce nu toți bolnavii infectați cu Helicobacter nu fac ulcer peptic. Răspunsul a fost că există diferențe între răspunsurile imune ale fiecărei gazde și virulența microorganismelor (se pare că cele mai virulente microorganisme sunt acelea ce secretă o citotoxină vacuolară).[8,17]

Tabelul V. Relația între gastrită, boală ulceroasă și infecția cu Helicobacter pylori

Diagnostic histologic	Colorație May-Grunwald-Giemsa pentru H.pylori	
	Pozitiv	*Negativ*
Gastrită (singură)	3	8
Ulcer duodenal + gastrită	2	5
Ulcer gastric + gastrită	0	3

Referitor la prezența Helicobacter pylori, putem afirma că ea a fost pozitivă la 3 cazuri în prezența leziunilor histologice de tip gastrită și la 2 cazuri în prezența gastritei asociată cu ulcerul duodenal.

Aspectul endoscopic observat a fost de gastrită antrală nodulară la 3 cazuri și de imagini petesiale la 2 cazuri. După cum am prezentat pe larg în partea generală, gastrita este un diagnostic comun, des utilizat de clinicieni, de multe ori confundat cu manifestări dispeptice neclar conturate clinic care ar putea avea originea la nivelul diferitelor organe ale tubului digestiv sau reflectând suferințe ale unor organe extradigestive. Gastrita nu o poți defini numai pe baza criterilor clinice, parametrii endoscopici rămânând suverani pentru stabilirea diagnosticului corect.[10,11]

Infecția cu Helicobacter pylori este relativ rară la copii examinați: doar 5 cazuri dintr-un total de 62(8,06%). Ne exprimăm regretul că nu am avut posibilitatea de a face și deteminări serologice pentru dovedirea infecției, mai ales în cazul celor cu Helicobacter pylori.

Numărul de copii găsiți cu modificări histologice anormale - 30,6%, justifică pe bună dreptate utilizarea endoscopiei în investigarea copiilor cu dureri abdominale recurente. Aspectul histologic descris la copiii cu gastrită a fost: gastrită cronică superficială cu hipertrofia foveolelor și metaplazia intestinală a epiteliului de suprafață.

Un alt aspect pus în evidență de acest studiu a fost că boala ulceroasă la copilul mare poate scăpa nediagnosticată prin efectuarea doar a radiografiei baritate esogastroduodenale, negăsindu-se decât semne indirecte, ea fiind evidențiată doar prin endoscopie.

Am încercat stabilirea unor caractere ale durerii abdominale la copii cu modificări histologice, dar nu am reușit găsirea unor aspecte particulare. Hematemeza a fost o manifestare ce poate completa tabloul clinic al bolnavilor infectați cu Helicobacter pylori. Doi dintre pacienții identificați cu H. pylori au prezentat hemoragie digestivă superioară.

Un alt aspect pe care l-am constatat a fost că Helicobacter pylori nu a fost evidențiat la nici un copil cu mucoasă gastrică normală. Dacă la 20-30% dintre adulți Helicobacter pylori poate popula stomacul fără să producă inflamație, acest aspect nu este cunoscut la copil. Rezultatele obținute de noi sunt asemănătoare cu cele prezentate în literatura de specialitate.

CONCLUZII

Aspecte endoscopice anormale au fost identificate la 30,6% din copiii investigați endoscopic care prezentau ca manifestare clinică majoră durerea abdominală cu caracter recurent.

Endoscopia gastrointestinală superioară rămâne o etapă diagnostică necesară evaluării corecte a unui copil cu durere abdominală cu caracter recurent, organic.

În stabilirea diagnosticului corect de gastrită la copil este nevoie de găsirea acelor modificări endoscopice caracteristice, deoarece un diagnostic pus doar pe baza unei simptomatologii nespecifice este nefondat.

Asocierea hematemezei cu durerea abdominală recurentă la copil orientează către o posibilă infectare cu Helicobacter pylori.

BIBLIOGRAFIE

1 Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T at al -*Transfer of Campylobacter Pylori and Campylobacter Mustelae to Helicobacter Pylori comb nov and Helicobacter Mustelae comb. nov. respectively* Int. J Syst Bacteriol, 1989; 39:397-405

2 Lopez-Brea M, Sanz JS, Suarez P et al - *Seroepidemiological study of Helicobacter pylori infection in Spanish children by a latex agglutination test.* Ital J Gastroenterol 1991; 9(suppl. 2), 13(abstract).

3 Cadrenal S, Glupezynsky Y, Labb E et al - *Campylobacter Pylori in children.* In: Menge H, Gregor M, Tytgat GNJ and Marshall BJ (eds), Campylobacter Pylori, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1988:110-115

4 Drumm B, O Brein A, Cutz E et al - *Campylobacter association primary gastritis in children.* Pediatrics, 1987; 2:192-195

5 Ormand JE, Talley NJ - *Helicobacter pylory - Controversies and an approach to management.* Mayo Clin Proc 1990; 65:414-426

6 Albenque M, Tall F, Dabis F et al - *Epidemiological study of Helicobacter pylori transmission from mother to child in Africa transmission by saliva in Burkina Faso.* Rev esp Enferm Apar Dig 1990; 78(suppl. 1):48

7 Ruuws EAJ, Tytgat GNS, Morris A - *Ingestion of Campylobacter pyloridis gastric ph.* Am J Gastroenterol 1987; 82:192-199

8 The EUROGAST Study Group: *Epidemiology of, and risk factors for Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations.* Gut 1993; 34:1672-1676

9 Webb PM, Knight T, Greaves S et al - *Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood; evidence for person to person transmission in early life.* BMJ 1994; 308:750-753

10 Axon ATR, Bell GD, Jones RH et al - *Guidelines on appropriate indications for upper gastrointestinal endoscopy.* BMJ 1995; 310:853-856

11 Andreica V, Andreica M - *Infecţia cu Helicobacter pylori în bolile stomacului şi duodenului,* Ed Hippocrate, Sibiu, 1994:49-84

12 A guide to Helicobacter pylori, 1996 Science Press Limited, 34-42 Cleveland Street, London, W1P 6LB, UK

13 Pytko J, Karczewska E, Majka J, Konturek SJ - *Oral cavity as permanent resevior of H. pylori and potential source of gastric reinfection.* Gut 1996; 39(Suppl.2):A87. (Abstract)

14 Van der Hulst RWM, Tytgat GNJ - *Helicobacter pylori and peptic ulcerdiseases.* Scand J Gastroenterol 1996; 31(Suppl.220):10-18. Review article)

15 Talley NJ, Raws EA, De Kaster EH - *Campylobacter pylori: Diagnosis and treatment* Clin Gastroenterol 1989; 11:s49-s53

16 Marshall BJ, Warren JR - *Unidentified curved baculi in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration.* Lancet 1984; I:1311-1315

17 Sipponen S, Seppalak K et al - *Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer:a case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis.* Gut 1989; 30/7:922-929

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Consideraţii epidemiologice asupra epitelioamelor palpebrale

Monica Gavriş[1], I Horge[1], S Gavriş[2]

Studierea caracteristicilor epidemiologice ale epitelioamelor palpebrale este importantă datorită frecvenţei crescute a acestei localizări şi a ratei înalte de curabilitate în stadiile I şi II TNM. Material şi metodă: Studiu retrospectiv al cazuisticii Spitalului Militar şi Institutului Oncologic Cluj - Napoca care cuprinde 244 pacienţi cu epitelioame palpebrale confirmate histologic în perioada 1984 - 1994. S-a urmărit distribuţia cazuisticii în funcţie de vârstă, sex, tipul histologic, forma anatomo-clinică, localizarea topografică şi stadiul clinic TNM. Rezultate: Studiul nostru evidenţiază frecvenţa crescută a epitelioamelor palpebrale la pacienţii cu vârsta cuprinsă între 61-70 de ani (90 cazuri), de sex feminin (143 cazuri), de tip histologic bazocelular (191 cazuri). Cea mai frecventă formă anatomo - clinică este cea infiltrativă (100 cazuri), stadiile I şi II TNM (215 cazuri), având localizarea preponderentă la nivelul pleoapei inferioare (130 cazuri) şi cantusul palpebral intern (87 cazuri). Concluzii: Epitelioamele palpebrale apar cu frecvenţă maximă la persoanele în vârstă, expuse prelungit şi intens la soare şi sunt localizate preponderent la nivelul pleoapei inferioare şi al cantusului palpebral intern. Apar sub forma unor zone infiltrate sau infiltrativ - ulcerate, care în acest context trebuie considerate „suspecte".

Cuvinte cheie: epidemiologie, epiteliom palpebral

Am. The study of the palpebral epitheliomas characteristics owed to a high frequency of this localization as well as to its high rate of curability. Material and method. The review study on casuistry of the Military Hospital and Oncologic Institute from Cluj - Napoca between 1984 - 1994, comprises 244 patients with palpebral epitheliomas histologicaly confirmed. This caszistry was followed taking into account the age, sex, histological type, the anatomo-clinical presentation, the localization of the tumor and TNM clinical stage. Results: The study shows the high frequency of the palpebral epitheliomas in patients aged between 61-70 years (90 cases), especially women (143 cases), the basocellular type (191 cases). The mot frequent anatomo-clinical presentation is the infiltrative type, TNM I and II stages, having its main localization at the inferior lid (130 cases) and medial canthus (87 cases). Conclusions. The palpebral epitheliomas appear mostly in the elderly persons (60 - 80 year old), exposed to the sun for a long time and it is placed mostly at the level of the inferior lid and of the medial canthus. They appear under the form of infiltrated areas or ulcerated areas which in this context must be considered "suspicious".

Key words: epidemiology, palpebral epitheliomas

Cea mai frecventă neoplazie umană este reprezentată de cancerul cutanat, iar dintre tumorile maligne cutanate, epiteliomul bazocelular este cel mai des întâlnit.[29] El reprezintă 90% din tumorile maligne ale regiunii orbitare.[25]

Cauza iniţială a epitelioamelor palpebrale rămâne încă necunoscută. Totuşi, progresul cercetărilor a permis evidenţierea unor factori cu rol important etiopatogenic. Cea mai frecventă asociere etiologică este expunerea intensă şi prelungită la radiaţia solară a persoanelor de rasă albă, în decadele 6-7 de vârstă, cu leziuni preexistente, dar poate să apară şi de novo.

[1]Spitalul Militar, Cluj - Napoca
[2]Institutul Oncologic, Cluj-Napoca
Primit la redacţie: 12.06.1998
Adresa pentru corespondenţă: Monica Gavriş, Spitalul Militar,Cluj - Napoca

Epitelioamele palpebrale sunt considerate mai frecvente la persoanele cu vârsta cuprinsă între 60-80 de ani,[6,8,13,15,22,24,26] dar există studii care arată că 5-15% apar la persoanele cu vârsta cuprinsă între 15-40 de ani.[8,22,24,26]

În epitelioamele palpebrale, ca şi în alte forme de cancer cutanat,„priceperea" cu care se aplică terapia poate fi mai importantă decât alegerea metodei. Tratamentul epitelioamelor palpebrale se reduce adesea la alegerea între îndepărtarea lor prin mijloace chirurgicale şi distrugerea lor prin mijloace radiologice sau crioterapie. Tratamentul acceptat astăzi de cei mai mulţi autori[1,6,8,10,22,24] este tratamentul chirurgical, în primul rând chemochirurgia Mohs care permite o exereză controlată histologic, fără a mai fi necesare margini largi de siguranţă în ţesut sănătos.[7] Sunt în curs de evaluare şi alte tratamente ca:

chimioterapia locală și sistemică, imunoterapia cu interferon, fototerapia dinamică, tratamentul cu retinoizi, a căror eficacitate nu este clar demonstrată.[19,21,28]

Scopul lucrării este studierea caracteristicilor epidemiologice ale epitelioamelor palpebrale, datorită frecvenței crescute a acestei localizări și a ratei înalte de curabilitate în stadiile I și II TNM.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a efectuat un studiu retrospectiv pe 224 cazuri de epitelioame palpebrale, tratate la Spitalul Militar și Institutul Oncologic în perioada 1984-1994. Toate cazurile au fost confirmate histologic, iar melanoamele maligne palpebrale, cât și alte tipuri histologice au fost excluse din studiu.

Au fost studiate foile de observație, analizându-se distribuția cazuisticii în funcție de vârstă, sex, tipul histologic, forma anatomo-clinică, localizarea topografică și stadiul clinic TNM.

REZULTATE

În perioada analizată au fost tratate în cele două spitale un număr de 244 de epitelioame palpebrale confirmate histologic.

Vârsta pacienților tratați a fost cuprinsă între 28 și 91 de ani. Din cei 244 pacienți, 143 au fost femei și 101 bărbați. Distribuția cazuisticii în funcție de grupa de vârstă și sex este redată în figurile 1 și 2.

Distribuția cazurilor în funcție de tipul histologic este următoarea: 191 (78,28%) epitelioame

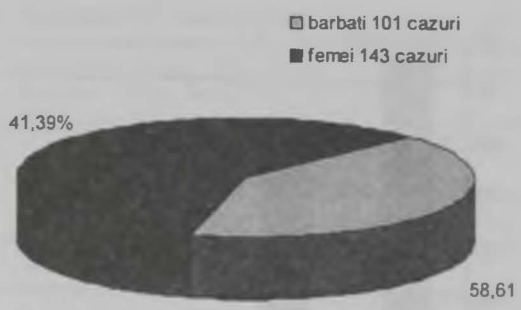


Figura 2. Distribuția cazurilor în funcție de sex (n=244)

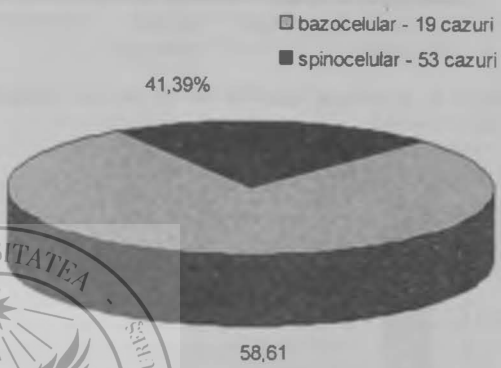


Figura 3. Distribuția cazurilor în funcție de tipul histologic (n= 244)

bazocelulare (EBC) și 53 (21,72%) epitelioame spinocelulare (ESC) (Figura 3).

Formele anatomo - clinice întâlnite sunt următoarele: infiltrative - 100 cazuri (40,98%), infiltrativ-ulcerative - 82 cazuri (33,61%), ulcerative - 53 cazuri (21,72%) și vegetante - 9 cazuri (3,69%) (Figura 4).

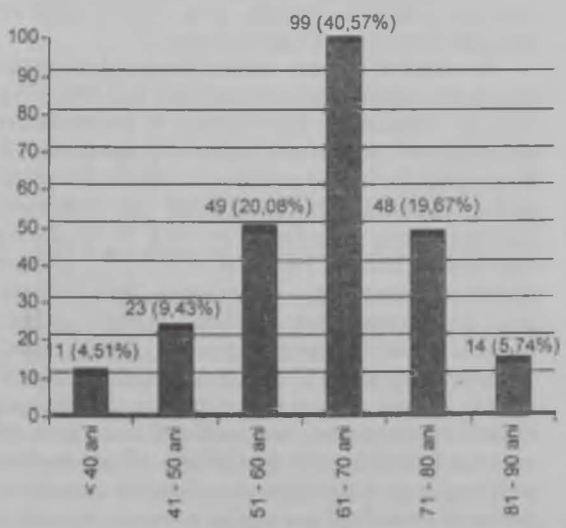


Figura 1. Distribuția cazurilor în funcție de grupa de vârstă (n = 244)

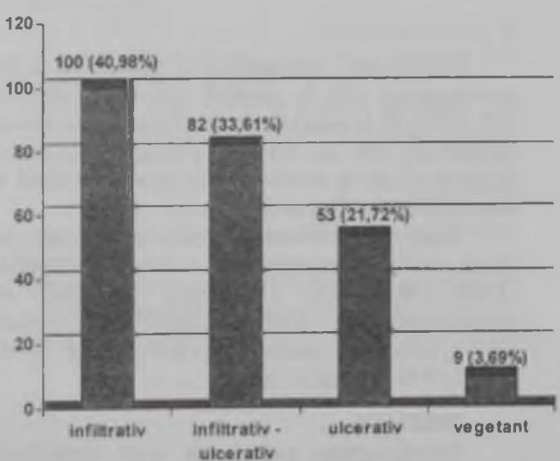


Figura 4. Distribuția cazurilor după forma anatomo - clinică a tumorii (n = 244)

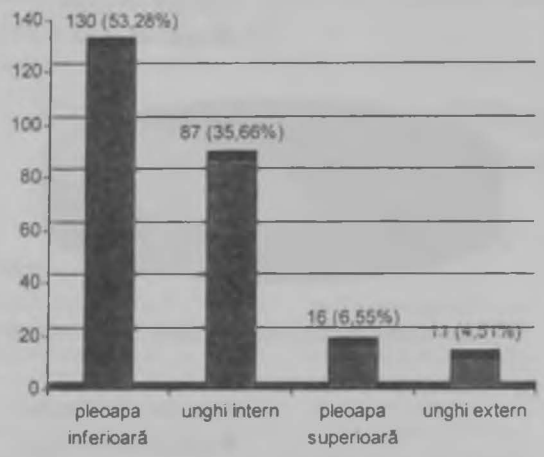


Figura 5. Distribuția cazurilor în funcție de topografia tumorii (n=244)

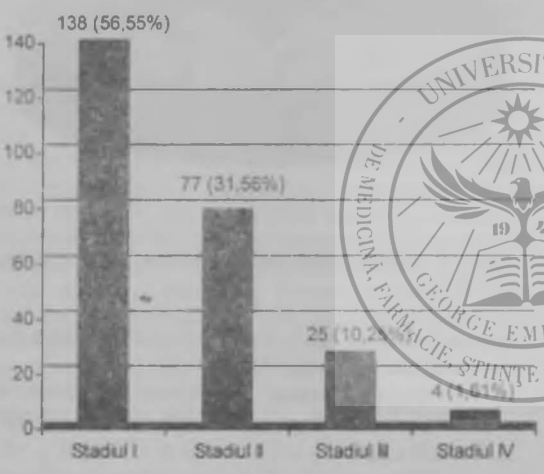


Figura 6. Distribuția cazurilor după stadiul clinic - TNM (n=244)

Localizarea topografică a tumorilor a fost următoarea: 130 la nivelul pleoapei inferioare (53,28%), 87 la nivelul cantusului palpebral intern (35,66%), 16 la nivelul pleoapei superioare (6,55%) și 11 la nivelul cantusului palpebral extern (4,51%) (Figura 5)

Toate epitelioamele palpebrale au fost stadializate preterapeutic conform criteriilor TNM ale UICC. Distribuția pe stadii este următoarea: 138 - stadiul I (56,55%), 77 - stadiul II (31,56%), 25 - stadiul III (10,25%) și 4 - stadiul IV (1,64%) (Figura 6).

DISCUȚII

Epitelioamele palpebrale sunt considerabil mai frecvente la persoanele cu vârsta cuprinsă între 60-80 de ani,[6,8,13,15,22,24,26] dar există studii care arată că 5 până la 15% apar la persoanele cu vârsta cuprinsă între 15-40 de ani.[8,22,24,26] A fost raportat un caz de epiteliom bazocelular la un copil de 27 de luni, fără alte afecțiuni.[27] În studiul nostru, frecvența maximă s-a constatat la grupa de vârstă 61-70 de ani (40,57%), urmată de grupa 51-60 de ani (20,08%) și grupa 71 - 80 de ani (19,67%). Cazurile cu vârsta sub 40 și peste 80 de ani în studiul nostru au fost sub 5, respectiv sub 6%, date comparabile cu cele din literatură.[15,16]

În studiul nostru a existat o ușoară predominență a bolii la sexul feminin (58,61%), fapt constatat și de Cernea[6], care arată un procent de 63% pentru femei, în timp ce Scat,[26] găsește o predominență a bolii la sexul masculin (56,5%). Considerăm că procentul mai mare la femei nu reprezintă o distribuție particulară a bolii, ci reflectă mai degrabă consecința preocupărilor cosmetice caracteristice acestora.

Epitelioamele bazocelulare au reprezentat majoritatea cazurilor (78,28%). Raportul EBC/ESC este de 3,6:1. Rezultatele din literatură variază în limite foarte largi, de la 3:1[16] la 17:1,[17] până la 39:1.[20] În studiul nostru predomină formele anatomo-clinice infiltrative (40,98%) și infiltrativ-ulcerate (33,61%). Formele vegetante au fost mai puține, comparabile cu cele date de Dailey și colab.[9]

Localizarea topografică cea mai frecventă a fost la nivelul pleoapei inferioare (53,28%), fapt constatat și de Cernea și colab.[6] Older și colab.,[22] Hornblass și colab.[18] Biro și Price,[2] care arată procente de 64, 53, 66, 53. Celelalte localizări, în ordine descrescândă, au fost cantusul palpebral intern, pleoapa superioară și cantusul palpebral extern, date comparabile cu cele din literatura de specialitate.[2,18,22,26]

În studiul nostru remarcăm predominența crescută a epitelioamelor în stadiile I și II (88,11%), datorită localizării lor vizibile, în proximitatea ochiului, ceea ce alertează bolnavul și aparținătorii, determinându-l să se prezinte la medic. În aceste stadii, epitelioamele beneficiază de tratament chirurgical sau radiologic, cu rată de vindecare cuprinsă între 94-100%.[1,3,4,5,7,10,11,23] Aceste tratamente sunt puțin costisitoare, bine tolerate, ușor de efectuat, fără accidente majore, iar rata complicațiilor este nesemnificativă. Totuși, există un procent de 11,89% din cazuri (stadiul III și IV TNM) în care mijloacele terapeutice au eficiență redusă. Acest procent este mult mai mare decât cel raportat în literatura de specialitate. El este explicat prin neglijența bolnavilor, prin sfătuirea acestora cu personal nemedical sau sanitar neavizat, precum și prin efectuarea de tratamente intempestive inadecvate sau nemedicale, care accelerează evoluția și întunecă prognosticul.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE GEORGE EMIL PALADE 19 25

În concluzie, orice leziune ce apare de novo sau preexistentă, care îşi modifică caracterele, trebuie să atragă atenţia pacientului şi medicului curant, pentru a se prezenta în timp util (stadiul I,II TNM) într-un serviciu de specialitate.

CONCLUZII

Din acest studiu epidemiologic putem trage următoarele două concluzii practice:

1. Orice formaţiune tumorală infiltrativă, ulcerată sau vegetantă, care apare de novo sau pe o leziune preexistentă, la o persoană în vârstă, expusă intens şi prelungit la soare, trebuie să fie considerată clinic suspectă şi îndrumată într-un serviciu de specialitate.

2. Aceeaşi atitudine trebuie avută în vedere şi faţă de persoanele tinere şi mai ales de cele care practică sporturi sau alte activităţi în aer liber (expunere intensă şi prelungită la soare), date fiind observaţiile clinice care arată prezenţa acestor neoplazii în creştere la persoanele cu vârste cuprinse între 15-40 de ani.[8,22,24,26]

BIBLIOGRAFIE

1 Avril MF, Benhamou E, Margulis A et al - *Carcinomes basocellulaires de la face: chirurgie ou radiothérapie? Résultats d'una etude randomisée.* Ann Dermatol Venerol 1994; 121:143-144

2 Biro L, Price E - *Dermatologic management of eyelid tumors.* In: Tumors of the ocular andexa and orbit. A Hornblass (ed) Mosby Co, St Louis, 1979:66-67

3 Birzu I, Grigorescu St - *Radioterapie biofizică clinică.* Editura Medicală, Bucureşti, 1975:129-481

4 Buatois F, Coquard R, Pica A et al - *Traitement des carcinomes de paupiere de 2 cm ou moins par radiothérapie de contact.* J Fr Ophtamol 1996; 19:405-409

5 Buiuc S, Olteanu M, Ştefan C - *Oftalmooncologie.* În Tratat de oftalmologie, *M Olteanu (ed).* Editura Medicală, Bucureşti, 1989; 2:455-461

6 Cernea P si colab - *Tumori maligne palebrale. Consideraţii privind 111 cazuri.* Oftalmologie, 1996; 40:361-367

7 Chaussade V, Garces JR, Umbert P - *Chirurgice micrographique de Mohs dans le traitement des carcinomes basocellulaires periocularies.* Ann Dermatol Venerol, 1994; 122:158

8 Cox NA - *Basal cell carcinoma in young adults.* Br J Ophtalmol, 1992; 127:26-29

9 Dailey JR, Kennedy RH, Flaharty PH, et al - *Squamous cell carcinoma of the eyelid.* Ophtal Plast & Reconstr Surg, 1994; 10:153-155

10 Ducasse A - *Tumeurs des paupieres.* J Fr Ophtamol 1991; 14:8-9, 500-509

11 Fitzpatrick PJ - *Skin cancer of the head. Treatment by radiotherapy.* J Ophtalmol, 1984; 13:261-266

12 Fitzpatrick PJ - *Tumors of the eyelids anf their treatment by radiotherapy.* In: Radiotherapy of intracellular and orbital tumors. WE Allberti, RH Saserman (eds), Springer - Verlag, Berlin 1993; 217-275

13 Forsea D, Popescu R, Popescu CM - *Compendiu de dermatologie şi venerologie.* Editura Tehnică, Bucureşti, 1996:332-334

14 Gilliand MD, Zarem HA - *Cutaneous malignancies. Basal and squamous cell carcinoma.* In Comprehensive Textbook of Oncology. AR Moosa, SC Schimpff MC Robson (eds), 1991:1365-1374

15 Grosshans E - *Les épithéliomas cutanés.* Encycl Med Chir Dermatol 1989; 7:18

16 Harris TY - *Squamous cell carcinoma.* M Emmett, O'Rourke (eds). In: Malign Skin Tumors. 2nd ed, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1991

17 Henkind P - *Thought on eyelid tumors.* In: Tumors of the Ocular Adnexa and Orbit. A Hornblass (ed). Mosby Co, St. Louis, 1979:51-55

18 Hornblass A - *Tumors of the ocular adnexa orbit.* Mosby Co, St Louis, 1979

19 Hunt MJ, Halliday GM, Weedon D et al - *Regression in basal cell carcinoma: an immunohistochemical analysis.* Br J Dermatol 1994; 130:1-8

20 Kwitko ML, Boniuk M, Simmerman LE - *Eyelid tumors with reference tolesions confused with squamous cell carcinoma. Meidence and errors in diagnosis.* Arch Ophtalmol 1963; 69:193-197

21 Nguyen T, Forni M, Armand JP et al - *Rémission complete d'une carcinome spinocellulaire cutané traite par l'association interféron alpha 2a - isotrénoine apres echec des traitements habituels.* Ann Dermatol Venerol 1993; 120:827-829

22 Older J, Quickert MH, Beard DC - *Surgical removal of basal cell carcinoma of the eyelids, utilising frozen section control.* Acad Ophtalmol Otolaryngol 1975; 79:658-663

23 Older JJ - *Eyelid tumors. Clinical diagnosis and surgical treatment.* Raven Press, New York, 1987

24 Pearlman GS, Hornblass A - *Basal cell carcinoma of the exelids: a review of patients treated by surgical excision.* Ophtalmic Surg 1976; 7:23-27

25 Reese AB - *Tumors of the eye.* 3 rd ed Harper & Row, New York, 1976

26 Scat Y, Liotet S, Carre F - *Etude épidémiologique de 1705 tumeurs malignes de l'oeil et de ses annexes.* J Fr Ophtalmol 1996; 19:83-88

27 Strick RA - *Skin cancer.* In Cancer Treatment. CM Haskell (ed) WB Saunders CO, 1990:517-532

28 Svanberg A, Anderson T, Killander D et al - *Photodynamic therapy of nonmelanoma malignant tumors of the skin using topical gamma - amino-lavulinic acid sensitization and laser iradiation.* Br J Dermatol 1994; 130:743-751

29 Wilder RB, Kittelsan JM, Shimm DS - *Basal cell carcinoma treated with radiation therapy.* Cancer 1991; 68:2134-2137

Clopixolul în terapia unor psihoze acute și exacerbări ale psihozelor cronice

Gheorghe Grecu, Marieta Grecu - Gaboș, Iosif Grecu - Gaboș, Monica Miron

Includerea celor 53 pacienți cu tulburări psihotice acute sau exacerbarea celor cronice într-un studiu efectuat cu scopul evaluării eficienței clinico-terapeutice a clopixolului administrat pe cale injectabilă (acuphase și/sau depot) sau orală (comprimate) a relevat faptul că după injectarea unei doze de Clopixol - Acuphase (100-150mg) acțiunea disipării fenomenologiei psihopatologice (agitație, tulburări de percepție, gândire și relaționale) la o mare parte din pacienți a durat aproximativ 2-3 zile. După această perioadă, odată cu administrarea aceleiași doze de Clopixol - Acuphase în combinație cu 100 sau 200mg Clopixol depot, starea psihică a bolnavilor s-a ameliorat în mod progresiv. Administrarea clopixolului a produs o diminuare pronunțată și rapidă a fenomenelor psihotice. Astfel, după a 7-a și a 14-a zi de la administrarea clopixolului, prin Scala scurtă de evaluare psihotică (B.P.R.S. - Brief Psychiatric Rating Scale) am constatat o reducere de peste 65% a fenomenologiei psihopatologice. Destul de rapid după injectarea clopixolului acuphase se instalează o stare de sedare a pacienților neliniștiți și agitați, fără a se ajunge la o suprasedare chiar după a doua injecție. Incidența efectelor indezirabile a fost destul de scăzută comparativ cu cele întâlnite în terapia cu neurolepticele clasice. Astfel, prin efectele sale sedative și antipsihotice rapide dublate de fenomene adverse reduse și de intensitatea slabă, Clopixolul se dovedește a fi mai eficient față de neurolepticele standard în terapia inițială a tulburărilor psihotice acute și a exacerbărilor psihozelor cronice.

Cuvinte cheie: clopixol, terapie de menținere, schizofrenie

The 53 patients with psyhotic acute disorders on the exacerbation of the chronic ones in a study effectuated for the evaluations of the clinico- therapeutical of the Clopixol administrate in injections of one doze of, Clopixol - Acuphase of (100-150mg) the action of the psychopatology phenomenology (agitations, perceptions, thought and relations) at a big (great) number of patients it was almost 2-3 days. After this period, once with the administration of the same doze of Clopixol Acuphase in conbination with 100 or 200 mg Clopixol depot, the psyhotic fact. of the illeness people were better, in a progressive way. Administration of Clopixol produced a prononced and a fast diminuation of the psychotic phenomenas. So after the 7-th and the 14-th day from the Clopixol administration through short scala of BPRS we saw a reduction of 65% of the psychopatological phenomenas. Pretty fast, after the Clopixol acuphase injection we can see a quite fact of the unquiet and agitate patiens without an extrainject quite after the second injection. The incidence of the indesirable effects were pretty down in comparation with those from the classical neuroleptic therapy So, through its effects, sedative and antipsychotical, doubled fast by adverse phenomenas and a light intenstity, Clopixol proves to be more eficient beside neuroleptic standard in the initial therapy of the psychotic disorders and of the chronical exacerbations in the psychosis.

Keywords: Clopixol, maintenance theraphy, schizophrenia

Schizofrenia, cu prevalență de peste 1‰ în populația generală, cu debutul cel mai frecvent la începutul vârstei adulte, cu o evoluție îndelungată și tendințe spre cronicizare, reprezintă una din tulburările psihice grave cu care se confruntă psihiatrii pe plan terapeutic.

În tabloul schizofreniei, simptomele sunt grupate în pozitive (halucinații și delire) și negative (un mare deficit în sferele activității, relațiilor și adaptabilității socio-relaționale, vorbirii, motivației etc.), din care primele sunt mai ușor de controlat cu ajutorul neurolepticelor standard care sunt mai puțin active asupra simptomelor versantului negativ.[9]

Astfel, psihiatrii se găsesc într-o permanentă confruntare cu mari dificultăți terapeutice, pe de o parte cu eficacitatea neurolepticelor clasice și pe de altă parte cu efectele lor indezirabile.

Cum este vorba de necesitatea unor tratamente de lungă durată, se simțea nevoia

Clinica Psihiatrie nr. 1 Târgu - Mureș
Primit la redacție:16.03.1998
Adresa pentru corespondență: Gheorghe Grecu, Clinica Psihiatrie nr. 1 Târgu - Mureș

descoperirii unor noi neuroleptice mai eficiente, cu efecte secundare cât mai reduse și cu absorbție lentă pentru a putea fi administrate la intervale de 2 - 4 săptămâni.

Unul din aceste neuroleptice este Clopixolul (Zuclopentixol), din grupa tioxantenelor, care permite un control efectiv al simptomelor pozitive și negative ale schizofreniei și a altor psihoze acute și cronice, inducând în același timp efecte indezirabile reduse atât ca intensitate cât și ca incidență.[4]

Considerăm că am fost privilegiați de firma H Lundbek A/S-DK-2500 Copenhaga din Danemarca, care încă din anul 1965 ne-a pus la dispoziție clopentixolul (Sordinol) pentru efectuarea unui studiu asupra eficienței lui în schizofrenii, delire sistematizate cronice, manii și alte tulburări psihice. După cum se poate vedea din lucrarea publicată de subsemnatul și colab. în anul 1969 (Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia, 14:401 - 407), preparatul avea efecte sedative bune asupra pacienților neliniștiți, agitați și agresivi, urmate apoi de o ameliorare normotimică și îmbunătățirea relațiilor interpersonale concomitent cu reducerea intensității fenomenelor psihotice.

După cum rezultă din literatura de specialitate,[1,6,7,10] eficiența benefică a Clopixolului în terapia diferitelor tipuri de tulburări psihotice acute și cronice este foarte bine cunoscută și apreciată iar preparatul, sub cele trei tipuri de prezentare (și două căi de administrare: orală și parenterală), se poate utiliza sub formă de drajeuri (5, 10 și 25mg) Clopixol - Acuphase (fiole a 1 ml 50 mg și 2ml, 100 mg și chiar 500 mg) și Clopixol depot (fiole a 1 ml 50 mg, 200 mg).

Astfel, cele trei tipuri de Clopixol cu aceeași substanță activă pot fi administrate în toate fazele tulburărilor psihotice ale pacienților.[5]

Iată motivul pentru care considerăm că abordarea eficienței terapeutice a acestui preparat de elecție, cu efecte indezirabile reduse, în tulburările psihotice, este bine motivată și ca atare ea va contribui la îmbogățirea experienței noastre în asistarea pacienților cu psihoze acute și cronice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Cunoscând faptul că aria terapeutică antipsihotică (și sedativă) a Clopixolului se extinde în primul rând asupra psihozelor acute și cronice (schizofrenii) cu manifestări halucinator - delirante de nuanță interpretativ - xenopatică, tulburări de gândire, excitație și agitație psihomotorie cu impulsuri agresive nestăpânite și altele, de la bun început am selectat pentru acest studiu un număr de 53 de pacienți (27 - bărbați și 26 - femei) cuprinși între limite de vârstă de 19 și 68 de ani, cu o vârstă medie de 33 ani. De menționat că 27 din ei au avut în medie 2 - 3 internări în clinica noastră pentru aceleași tulburări psihotice, în timp ce restul de 26 s-au aflat la prima spitalizare, iar durata bolii a variat între 2 săptămâni și 20 ani. Pacienții cu mai multe internări au fost tratați anterior cu neuroleptice clasice și alte mijloace terapeutice.

În cadrul acestui studiu au fost selectați 38 de pacienți schizofrenici, din care:

18 cu schizofrenie de tip paranoid;

8 cu schizofrenie de tip catatonic (agitat);

3 cu schizofrenie de tip dezorganizat;

9 cu tulburare schizoafectivă, din care 6 cazuri de tip maniacal și trei cazuri de tip depresiv și alți 15 pacienți cu tulburări cronice exacerbate de tip persecutor (paranoia) și grandios (parafreniform).

De menționat că 38 din ei s-au aflat la primul episod; 8 au avut episoade recurente și 7 au avut exacerbări ale psihozelor cronice delirante.

Selectarea s-a făcut pe baza criteriilor clinico-diagnostice prevăzute în DSM IV (1994), fiind excluși pacienții cu suferințe organice, graviditate, alcoolism și/sau drogdependențe.

Scopul lucrării se poate rezuma la observarea eficienței terapeutice a clopixolului (tablete a 25 mg; acuphase fiole a 50 și 100 mg și depot fiole a 50-200 mg), asupra fenomenologiei psihopatologice și în special a simptomelor nucleare ale schizofreniei (halucinațiilor, ideilor delirante, suspiciozității, agitației psihomotorii, ostilității, agresivității și altele) și ale altor psihoze acute și cronice reacutizate.

Durata studiului s-a extins pe o perioadă de 10 luni, în medie 39,7 zile (adică între 14 și 90 zile), fără inconveniente care să fi necesitat întreruperea tratamentului. De fapt, numai unul din pacienți și-a manifestat (după a treia zi de tratament) dorința de a se retrage din studiu, la care după alte două zile a renunțat de bună voie.

Dozarea a fost individualizată în raport cu severitatea fenomenologiei psihopatologice. Astfel, 37 dintre pacienți au primit în prima zi 100 mg Clopixol-Acuphase, iar 16 doar 50 mg. După trei zile de la prima injecție au beneficiat de administrarea aceleiași doze de Clopixol - Acuphase, împreună cu prima injecție de Clopixol depot a 50 sau 200 mg. Odată cu disiparea fenomenologiei psihopatologice, tratamentul de întreținere la 36 pacienți s-a realizat prin administrarea Clopixolului depot la interval de 28 zile iar la restul de 17 prin comprimate de Clopixol administrate zilnic între orele 14 și 20. În plus, la 11 pacienți, ca medicație adițională pentru îmbunătățirea somnului am apelat la Nitrazepam (administrat seara), iar pentru înlăturarea

fenomenelor adverse (akatisie, tremor, crize oculogire) întâlnite la 8 pacienți, am apelat la Romparkin cu ajutorul căruia am reușit să diminuăm și să înlăturăm aceste fenomene (iar la două cazuri am redus și doza zilnică de Clopixol la 1/2), în timp ce 36 pacienți au beneficiat și de vitamine, betablocante, calciu și antiinflamatoare.

Evaluarea severității fenomenologiei psihopatologice precum și a eficienței terapeutice s-a făcut atât în prima zi cât și în a doua și a treia, repetându-se apoi la 7 și14 zile (la 12 pacienți), 21 de zile (la 15 pacienți) și respectiv 60 (la 20) și 90 zile (la 16 pacienți).

Aceste evaluări s-au făcut pe baza:
-formularului de intrare în studiu;
-scalei scurte de apreciere psihiatrică (BPRS);
-impresiei clinice globale (ICG);
-efectelor secundare (UKU);
-formularului de dozaj și al celui de concluzii.

Cu ajutorul acestor scale am reușit să facem o comparație între valorile inițiale (dinaintea începerii tratamentului) și eficiența terapeutică periodică, încheiată cu concluzii finale.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Au fost luați în studiu 53 pacienți (27 bărbați și 26 femei) cu o vârstă medie de 33 ani (cuprinsă între limite de 19-68 ani) și cu o durată a bolii ce varia între 2 săptămâni și 20 ani. 36 s-au aflat la primul episod psihotic acut și la prima spitalizare, iar 17 au fost spitalizați pentru o exacerbare acută a unor tulburări psihice cu evoluție îndelungată și tendințe de cronicizare. Ultimii au avut mai multe internări anterioare, perioade în care au fost tratați cu neuroleptice și alte mijloacele terapeutice.

Pe parcursul tratamentului Clopixolul (sub formă de comprimate sau soluție injectabilă - acuphase sau depôt) a fost administrat în doze individualizate cuprinse între 50 și 200 mg, iar evaluarea eficienței terapeutice s-a făcut pe o perioadă medie de 39,7 zile (cu limite cuprinse între 14 și 90 zile).

Evaluările pe Scala impresiei clinice globale (ICG) făcute la 24 și 72 ore după administrarea injectabilă a clopixolului, au pus în evidență o ameliorare progresivă la peste 60% din pacienți. Aceste ameliorări prezente la toate categoriile de pacienți s-au manifestat în primul rând printr-o sedare și reducere semnificativă a severității fenomenelor psihotice și în al doilea rând prin efecte indezirabile scăzute ca frecvență și intensitate. Eficiența terapeutică a Clopixolului a fost evidențiată și prin intermediul Scalei scurte de apreciere psihiatrică (B.P.R.S.) care a relevat o reducere de 50% a internărilor pentru anxietate, comportament halucinator, conținut ideativ neobișnuit, suspiciune, lipsă de cooperare, excitație, neliniște, dezorganizare conceptuală, tensiune și ostilitate.

Scorurile pentru halucinații, activitate motrică, anxietate și idei delirante au prezentat și ele o scădere semnificativă, iar la pacienții cu tulburări psihotice acute am constatat de asemenea o reducere evidentă a ostilității și conduitelor agresive comparativ cu pacienții cu exacerbări ale psihozelor cronice la care diminuarea agresivității nu a fost prea semnificativă.

De obicei reducerile semnificative relevate mai sus își fac apariția chiar după prima injecție cu Clopixol - Acuphase, iar efectul sedativ nespecific este mai relevant după prima injecție (atingând un nivel maxim de 8-10 ore), după care se reduce în mod gradual.

Efectele indezirabile au fost, în general, reduse atât ca frecvență cât și ca intensitate. Majoritatea acestor efecte de intensitate ușoară sau moderată, evaluate (cu ajutorul Scalei efectelor secundare U.K.U.) la o zi, 3, 7, 14, 30, 60 și chiar 90 de zile după administrarea Clopixolului, au demonstrat că ele au avut doar rareori o interferență minimă cu funcțiile neuropsihofiziologice ale pacienților.

Efectele indezirabile, destul de reduse și de intensitate blândă sau moderată în comparație cu neurolepticele clasice, le-am întâlnit mai frecvent după 24 și respectiv 72 de ore de la administrarea primelor injecții (Tabelul I).

Tabelul I. Efectele indezirabile: incidență și severitate

Denumirea efectelor indezirabile	Nr. pacienți	Gradul de severitate								
		Prima zi			A treia zi			A șaptea zi		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Somnolență cu creșterea duratei de somn	24	12	8	4	9	4	2	2	1	-
Oboseală, astenie, fatigabilitate	18	9	8	1	12	3	-	6	1	-
Uscăciunea mucoaselor bucale prin hiposalivație	14	9	5	-	5	1	-	2	-	-
Tremor	11	8	13	-	8	1	-	1	-	-
Hipokinezie	8	6	2	-	3	1	-	1	-	-
Transpirații	6	4	2	-	3	1	-	1	-	-
Akatisie	4	3	1	-	2	1	-	1	-	-
Crize oculogire	2	1	1	-	1	-	-	-	-	-
Scăderea apetitului sexual	2	1	1	-	1	-	-	-	-	-
Creșterea apetitului sexual	2	1	1	-	1	-	-	1	-	-
Amețeli ortostatice	2	1	1	-	1	-	-	1	-	-
Palpitații	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Constipații	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-

(gradul de severitate 1=blând, 2=moderat, 3=sever)

De menționat că cele 84 fenomene indezirabile (blânde, moderate și doar într-un caz mai severe) au fost întâlnite la 18 pacienți (34%), ceea ce înseamnă că unii dintre ei prezentau mai multe din fenomenele mai sus menționate ca de pildă: oboseală, somnolență, uscarea mucoaselor bucale, akatisie, crize oculogire

După cum se vede din tabelul de mai sus incidența și severitatea efectelor adverse scad începând cu a doua și cu a treia zi de la administrarea Clopixolului. Tremurul, hipokinezia, akatisia și crizele oculogire au fost simptomele extrapiramidale întâlnite la un număr de 4 bolnavi (7,5%) din care trei se aflau pentru prima dată sub tratament cu neuroleptice. De fapt, cu excepția unui singur caz spitalizat pentru exacerbarea unei schizofrenii cu evoluție cronică, restul de 14 nu au prezentat fenomene secundare de tip extrapiramidal. În plus, o ușoară reducere a salivației (mai ales în primele zile) am întâlnit-o la 18 pacienți din care o pacientă nu s-a îndepărtat timp de câteva zile de sticla cu apă.

Ameţelile ortostatice și palpitațiile au fost rare, dar supărătoare. De remarcat că nici unul din pacienți nu s-a plâns de dureri sau iritații la nivelul injectării clopixolului, ceea ce înseamnă că el este foarte bine tolerat și ca atare nici unul dintre ei nu a necesitat întreruperea tratamentului din cauza fenomenelor adverse, dar modalitatea cea mai potrivită pentru diminuarea și înlăturarea acestor efecte o reprezintă asocierea Romparkinului și reducerea dozelor de Clopixol (aproximativ cu 25%).

În general, efectele antipsihotice și sedative ale clopixolului au fost relevate încă de la prima evaluare (scalele C.G.I. și B.P.R.S.) efectuată la 24 ore după injectare, eficiență consolidată apoi cu ocazia evaluărilor ulterioare. Acest fenomen reprezintă un argument forte în caracterizarea clopixolului ca fiind un neuroleptic de elecție cu efecte terapeutice antipsihotice rapide în psihozele acute și în exacerbarea celor cronice concomitent cu efecte secundare reduse ca incidență și severitate.

În același timp, sedarea instalată rapid constituie un element important în realizarea unei "complianțe" sau unui transfer afectiv pozitiv între medic și pacient dar și în diminuarea fenomenologiei psihopatologice și a efectelor adverse și ca atare noi considerăm că efectul sedativ al clopixolului trebuie interpretat ca un element terapeutic pozitiv și nu ca efect secundar nedorit.

Administrarea unor doze individualizate cuprinse între 50 și 200 mg este suficientă pentru majoritatea pacienților.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu neuroleptice poate începe cu doze mici urmând apoi în mod treptat creșterea lor până când simptomele țintă sunt eclipsate până la un grad clinic satisfăcător, ceea ce înlătură în mare măsură și apariția fenomenelor adverse.

Comparativ cu soluțiile injectabile ale altor neuroleptice, injecțiile de Clopixol au ca rezultat creșteri ușoare ale nivelelor serice de Zuclopentixol cu o concentrație maximă după aproximativ 36 h de la injectare, ceea ce ar putea fi una din explicațiile incidenței reduse și blânde a fenomenelor secundare.[3,5]

Totodată, prin acțiunea sedativă și antipsihotică, câteva injecții de Clopixol - Acuphase administrate la 2 - 3 zile reprezintă un avantaj atât pentru pacienții necompliant cât și pentru cei cu perioade intercurente de agitație și instabilitate psihomotorie.[2,8]

Clopixolul s-a dovedit a fi eficient și la pacienții psihotici care au beneficiat timp de mai multe luni sau ani de alte neuroleptice antipsihotice. La bolnavii studiați această eficiență a fost mai semnificativă la pacienții cu schizofrenie de tip paranoid, schizoafectivi de tip maniacal, parafreniformi - hipocondriaci și altele.

De obicei, prin acțiunea sa rapidă, sedativă și de disipare a fenomenologiei psihotice, tratamentul cu Clopixol - Acuphase constituie doar treapta (de câteva zile) de trecere la tratamentul de întreținere (sub formă de preparate depot sau comprimate). În acest sens, la o parte din pacienții noștri, în primele 6 zile de la administrarea Clopixolului depot precum și în ultimele 6 zile premergătoare administrării unei noi injecții depot am asociat și câte una sau două comprimate de 25 mg de Clopixol, ceea ce în special în cazurile mai dificile a contribuit la diminuarea stării de neliniște, agitație și agresivitate.

În general, primele semne de diminuare evidentă a fenomenologiei psihotice apar în medie în 4-5 ore de la administrarea Clopixolului - Acuphase, ameliorare care crește apoi după 2-3 zile prin repetarea administrării lui în combinație cu Clopixol depot.

CONCLUZII

1. Clopixolul este un neuroleptic tioxantenic de mare eficiență terapeutică în special în schizofreniile acute și exacerbarea celor cronice precum și în alte psihoze dominate de o fenomenologie halucinator - delirantă, tulburări de gândire, ostilitate, neliniște, agitație și agresivitate. Pe lângă eficiența amintită, el diminuează și excitația psihomotorie maniacală (tahipsihia și delirele de grandoare), anxietatea sau angoasa psihotică cu fenomenele ei de disconfort intern și relațional.

2. Clopixolul, ca agent antipsihotic s-a dovedit a fi mai eficient decât Clorpromazina și

Haloperidolul în tratamentul schizofreniei având un spectru larg de acţiune, eficace atât în disiparea simptomelor negative cât şi a celor pozitive ale acestei maladii cu tendinţă la o evoluţie îndelungată şi incapacitantă.

3. În decursul perioadei de tratament, au prezentat o ameliorare semnificativă chiar şi cei care anterior au beneficiat de alte neuroleptice timp de mai multe luni, cu eficienţă redusă.

4. Indiferent de durata şi forma în care trebuie administrat, Clopixolul are o eficienţă sedativă antipsihotică şi chiar normotimică importantă, fiind foarte util atât în perioadele psihotice acute cât şi în terapia de întreţinere a psihozelor cu evoluţie mai mult sau mai puţin îndelungată.

BIBLIOGRAFIA

1 Amdisen A, Nielson MS, Denckers S et al - *Zuclopetixol acetate in viscoleo a new drug formulation in patients with acute psychses including mania and exacerbation of chronic psychoses*

2 Baasirup PC, Alhfors UG, Dencker SJ et al - *A controlled nordic multicentre study of Zuclopentixol in the treatment of acute psychosis. Acta Psychiat* Scand, 1993; 87:48-58

3 Chakravarti SK - *Zuclopentixol acetat (5% in viscoleo), single dose treatment for acutely disturbed psychotic patients.* Curr Med Res Opin, 1990; 12:58-65

4 Galeno RB - *Zuclopentixol clinical experience in acute Schizophrenia.* In: "X World Congress of Psychiatry", Madrid, august, 23-28, 1996; Abstracts, Vol. 2:323-325

5 Graven A, Aaes - Jorgenson T - *Co-injection of Zuclopentixol acetate Zuclopentixol decanoate.* Nord Psykiatr Tidsskr, 1990; 44:403-406

6 Hollander HC - *Clopentixol acuphase, un nou preparat de tratament în psihozele acute.* Simpozionul Româno-Danez, 30 octombrie, 1990:12-16

7 Johnstone EC, Sandler R - *Treatment resistance in acute schizophrenia.* Br Med J, 1996; 312:225-227

8 Ramseir F - *Unsere Wissen in Atueckewerk.* Schweitz Rund Med (Praxis), 1996; 85:792-797

9 Segen JC - *The Dictionary of Modern Medicine*, Roche, Basel, 1992

10 Solgaard T, Gerlach J, Aaes-Jorgensen T - *Zuclopentixol decanoate in maintenance of schizophrenic patients.* Pharmacopsychiatry, 1994; 27:119-124

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Diagnosticul timpuriu al carcinomului gastric de tip intestinal pe biopsii endoscopice, prin determinarea proteinei p53

Cristina Haidu[1], George Simu[2], Simona Bățagă[3], Ligia Bancu[4], Doina Milutin[5]

S-a studiat acumularea proteinei p53, indicator al mutației genetice în celule evoluând spre transformare malignă, pe 60 de biopsii endoscopice de mucoasă gastrică provenind din diferite stadii de evoluție a gastritei cronice spre neoplazie. Reacția a fost negativă în toate cazurile de gastrită cronică difuză și gastrită cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală completă, fiind pozitive în 41,18% din cazurile cu displazie marcată și 57,14% din cazurile de adenocarcinom de tip intestinal. În acest sens investigarea proteinei p53 este de o reală utilitate în aprecierea evoluției leziunilor mucoasei gastrice cu potențial de transformare malignă.
Cuvinte cheie: proteina p53, gastrita cronică cu displazie marcată, adenocarcinom de tip intestinal

We studied the p53 protein accumulation, the genetic mutation indicator in cells developing malignant transformation upon 60 gastric mucosal endoscopic biopsies, which were obtained from patients in different evolutiv stages of chronic gastritis towards neoplasia. The immunostaining was negative in all cases of chronic diffuse gastritis and chronic diffuse gastritis with atrophy and complete intestinal metaplasia, but was positive in 41,18% cases with marked dysplasia and 57,14% cases of intestinal type adenocarcinoma. In this regard, the P53 protein investigation is of great utility in the estimation of gastric mucosal lesions evolution with malignant transforming potential.
Key words: p53 protein, chronic gastritis with marked dysplasia, intestinal type adenocarcinoma

P53 este o genă supresoare a proliferării de tip tumoral localizată pe brațul scurt al cromozomului 17. Ea este inactivă în celulele cu creștere și multiplicare normală. Activarea genei are loc în celulele cu ADN alterat sub acțiunea substanțelor mutagene și carcinogene. Expresia genei este o fosfoproteină nucleară care oprește intrarea celulei în faza de sinteză până se repară catena de ADN. În cazul alterări excesive ale ADN-ului se produc cantități crescute ale proteinei p53 care induc autodistrugerea celulei prin apoptoză. Această formă normală a proteinei p53 se inactivează ușor și se produce în cantitate mică, ceea ce nu permite detectarea ei prin imunohistochimie.[1,2,3,4,5,6]

Mutații punctiforme ale genei p53 sub acțiunea substanțelor carcinogene duc la producerea unei proteine modificată structural (proteina p53 mutantă), stabilă, cu durata de viață prelungită, dar fără proprietatea de a întârzia intrarea celulei în faza de sinteză sau de a induce apoptoza. Proteina p53 mutantă se acumulează în nucleul celulelor într-o cantitate care permite detectarea ei prin tehnici imunohistochimice. [1,2,6]

Conform literaturii de specialitate, mutațiile genei p53 sunt cele mai frecvente alterări genetice implicate în tumorogeneză și progresia tumorală. Cele mai concludente studii în acest sens au fost efectuate pe tumorile mamare, de colon, plămân și melanoame.[2,7]

În studiul de față ne propunem să facem o analiză imunohistochimică a expresiei proteinei p53 în leziuni gastrice cu fenotip matur: gastrita cronică difuză, gastrita cronică cu atrofie și metaplazie intestinală de tip intestin subțire (completă), gastrita cronică cu atrofie și metaplazie intestinală de tip intestin gros (incompletă) și fenotip imatur: gastrita cronică difuză cu atrofie și displazie marcată a epiteliului și adenocarcinom de tip intestinal.[8,9,10]

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au studiat biopsii gastrice provenite prin endoscopie de la un număr de 60 de bolnavi, o parte reprezentând cazuri ale Laboratorului de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic Județean Târgu - Mureș, iar o altă parte cazuri ale

[1]Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean Târgu - Mureș
[2]Catedra de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
[3]Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
[4]Clinica Medicală V, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
[5]Centrul de Sănătate Publică Târgu - Mureș
Primit la redacție: 27.10.1998
Adresa pentru corespondență: Cristina Haidu, Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean Târgu - Mureș

Departamentului de Patologie al Spitalului Lenox Hill din New York unde s-au efectuat examinările. Materialele fixate în formol și incluse în blocul de parafină au fost secționate la 4 mm grosime și colorate cu hematoxilină-eozină pentru diagnostic de rutină și cu Pas-Alcian pentru diferențierea mucinelor neutre și acide. Tipul histologic al leziunilor a fost determinat pe baza Clasificării Organizației Mondiale a Sănătății și pe baza Clasificării Lauren și Jarvi.[11] O altă serie de secțiuni deparafinate au fost plasate într-o soluție de 10 mM citrat tamponat cu pH-ul de 6,0, apoi au fost introduse în cuptorul cu microunde de două ori timp de 5 minute. După ultimul tratament secțiunile au fost ținute la temperatura camerei în soluția tampon timp de 15-20 de minute. Ulterior, lamele au fost colorate după protocolul standard al complexului avidin-biotină folosind anticorpul monoclonal DO-7 specific pentru proteina p53 normală cât și pentru cea mutantă. I egarea anticorpului a fost demonstrată cu diamino-benzidină ca indicator final. O supracolorare cu hematoxilină a fost folosită pentru evaluarea microscopică a secțiunilor.[1,2,3]

Cu scopul de control pozitiv s-a folosit țesut tumoral colonic. Analiza imunohistochimică a biopsiilor gastrice s-a efectuat pe 2 serii de secțiuni, o serie tratată fără anticorpul anti-p53 (controlul negativ), iar cealaltă serie tratată cu anticorp, în scopul evaluării leziunilor în funcție de acumularea proteinei mutante. A fost considerată reacție imunohistochimică pozitivă numai colorarea nucleului, nu și a citoplasmei celulelor epiteliale ale mucoasei gastrice. Cazurile în care reacția pozitivă a fost constatată în < 20% din nuclei au fost considerate negative; cazurile cu > 20% din nuclei colorați au fost considerate pozitive.

Analiza statistică a pozitivității reacției pentru proteina p53 între categoriile de leziuni studiate s-a efectuat folosind testul chi-pătrat, diferențele pentru $p< 0,05$ fiind considerate statistic semnificative.

REZULTATE

Corelația dintre pozitivitatea nucleară pentru proteina p53 și leziunile histologice studiate este expusă în tabelul I. Incidența cazurilor pozitive pentru p53 de carcinom de tip intestinal a fost de 8 cazuri din totalul de 11 (57,14%), iar incidența cazurilor de displazie agravată a fost de 7 din 17 cazuri (41,18%).

În gastrita cronică difuză și gastrita cronică difuză cu metaplazie intestinală completă, reacția imunohistochimică pentru proteina p53 a fost negativă. Am constatat 1 caz de gastrită cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală incompletă în care reacția nucleară a fost pozitivă. Diferența de pozitivitate a reacției dintre gastrita cronică difuză cu metaplazie intestinală incompletă și displazia marcată s-a constatat a fi statistic semnificativă $p< 0,0001$ (Figurile 1, 2, 3, 4).

Figura 1. Gastrită cronică cu atrofie și metaplazie intestinală incompletă. Reacție pozitivă pentru p53 (săgeată subțire). Reacția avidin-biotină pentru p53; 100x

Tabelul I. Reacție imunohistochimică pentru proteina p53

	Gastrită cronică difuză	Gastrită cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală completă	Gastrită cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală incompletă	Gastrită cronică cu displazie agravată	Adenocarcinom de tip intestinal
Valori pozitive	0	0	1	7	8
Valori negative	8	11	13	10	6
Total cazuri	8	11	14	17	14
% pozitive	0.00%	0.00%	7.14%	41.18%	57.14%

Figura 2. Reacție negativă în zonă de metaplazie intestinală incompletă (săgeată) în contrast cu reacția pozitivă în zona cu displazie a mucoasei gastrice. Reacția avidin-biotină pentru p53; 200x

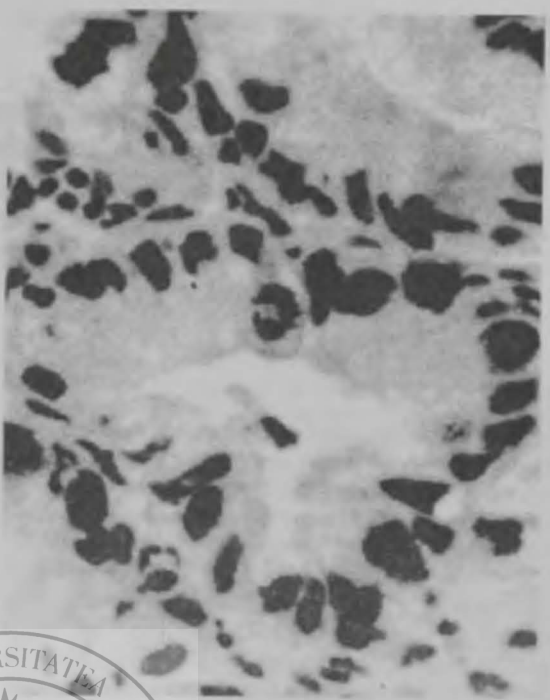


Figura 4. Lumen glandular atipic. Reacție intens pozitivă pentru p53 și indice mitotic crescut. Reacția avidin-biotină pentru p53; 400x

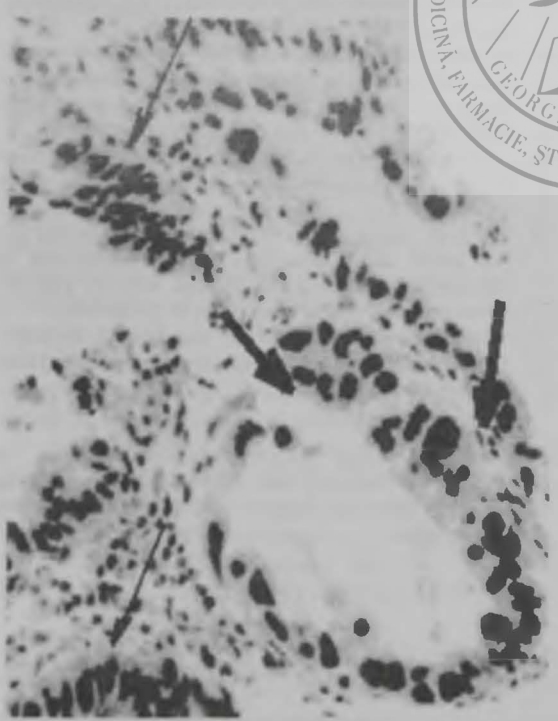


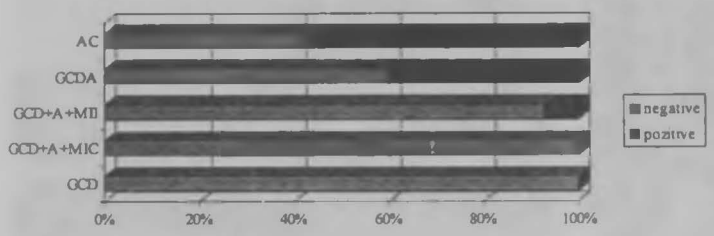
Figura 3. Reacție intens pozitivă pentru p53 în structuri glandulare atipice (săgeată groasă) și structuri glandulare displazice (săgeată subțire). Reacția avidin-biotină pentru p53; 200x

DISCUȚII

Cancerul gastric reprezintă în țările în dezvoltare a doua formă de cancer ca frecvență, iar în țările dezvoltate a patra formă. În țara noastră ocupă locul 2 la bărbați, după cancerul pulmonar și locul 3 la femei după cancerul mamar și de col. În USA cancerul gastric ocupă locul 8 în decesul prin leziuni tumorale, rata de supraviețuire la 5 ani variind între 5-15%. Japonia, țara cu cea mai mare incidență a acestei afecțiuni, aplicând programul de screening în masă a reușit să crească depistarea cancerului gastric în faza incipientă, vindecabilă, de la 5% în 1963 la 60% în 1983.[9,10,11]

Conform Clasificării Lauren și Jarvi[11] (1965) carcinomul gastric este de două tipuri: intestinal și difuz. Forma intestinală are cea mai mare răspândire în populație și este precedată de un lanț de leziuni ale mucoasei gastrice de la nivelul regiunii angulare a stomacului: gastrita cronică difuză, gastrita cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală completă, gastrita cronică difuză cu atrofie și metaplazie intestinală incompletă, gastrita cronică difuză și displazie, adenocarcinom intramucos și adenocarcinom invaziv.[11,13,14] Incidența acumulării proteinei p53 în cazurile studiate de displazie agravată și adenocarcinom invaziv de tip intestinal este în conformitate cu datele din literatură (38-68%)[13] (Figura 5). Diferența statistic semnificativă

Figura 5. Expresia pozitivităţii pentru reacţia imunohistochimică a proteinei p53 pe categoriile de leziuni studiate;



Legendă: GCD: Gastrită cronică difuză; GCD+A+MIC: Gastrită cronică difuză cu atrofie şi metaplazie intestinală completă; GCD+A+MII: Gastrită cronică difuză cu atrofie şi metaplazie intestinală incompletă; GCDA: Gastrită cronică cu displazie agravată; AC: Adenocarcinom de tip intestinal

(p< 0,001) constatată între gastrita cronică cu metaplazie intestinală incompletă şi displazia agravată se explică prin faptul că mutaţia genei p53 este un eveniment tardiv în evoluţia unei leziuni inflamatorii cronice spre neoplazie.[3,4,10,13] Diferenţa statistic nesemnificativă (p>0,1) constatată între displazia agravată şi adenocarcinom ne indică posibilitatea folosirii acestei metode de diagnostic imunohistochimic în fazele incipiente ale carcinogenezei gastrice. Cazurile de displazie marcată şi adenocarcinom cu reacţie negativă pentru proteina p53 sunt explicate în literatură ca fiind rezultatul altor tipuri de mutaţii decât cea punctiformă a genei p53, proteina rezultată fiind nedetectabilă prin metoda imunohistochimică cu DO 7.[9,13] Pozitivitatea constatată în unul din cazurile de metaplazie intestinală incompletă s-ar datora unei stabilizări a proteinei p53 normale în afara mutaţiei genei sau întreruperii căii normale de degradare a acestei proteine.[7,15]

BIBLIOGRAFIE

1 Brito MJ, Williams GT, Thompson H et al - *Expression of p53 in early (T1) gastric carcinoma and precancerous adjacent mucosa.* Gut, 1994; 33:1697-1700

2 Gabbert HE, Muller W, Schneiders A et al - *The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma.* Cancer, 1995; 76:720-726

3 Oiva H, Maehara Y, Ohno S et al - *Growth pattern and p53 overexpression in patients with early gastric cancer.* Cancer, 1995; 75:1454-1459

4 Wright PA, Quirke P, Attanos R et al - *Molecular pathology of gastric carcinoma.* Hum Pathol, 1992; 23:848-859

5 Cummings MC, Winterford CM, Walker NI - *Apoptosis.* Am J Surg Pathol, 1997; 21:88-101

6 Bowen ID, Bowen SM, Jones AH - *Mitosis and apoptosis.* Chapman and Hall, London, 1998; pp:154-155, 51-53

7 Porter PL, Gown AM, Kramp FG et al - *Widespread p53 overexpression in human malignant tumors.* Am J Pathol, 1992; 140(1):145-153

8 Stemmermann G - Intestinal metaplasia of the stomach, Cancer, 1994; 74:556-564

9 Shiao YH, Rugge M, Correa P et al - *p53 Alteration in gastric precancerous lesions.* Am J Pathol, 1994; 144:511-517

10 Correa P - *Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process.* Cancer research, 1992:6735-6740

11 Rosai J - *Ackerman's Surgical Pathology.* Ed. a 8-a Mosby-Year Book,1996:633-636

12 Lai R, Dabbagh LE, Mourat WA - *Mutant p53 expression in kidney tubules adjacent to renal cell carcinoma: evidence of a precursor lesion.* Modern Pathology, 1996; 9:690-695

13 Lauwers GY, Wahl SJ, Melamed J et al - *p53 Expression in precancerous gastric lesions.* Am J Gastroenter 1993; 88:1916-1919

14 Solcia E, Fiocca R, Luinetti O et al - *Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of Helicobacter pylori gastritis through different gene involvement.* Am J Surg Pathol, 1996; 20 (1): S8-S22

15 Fukunaga M, Monden T, Nakanishi H et al - *Immunohistochemical study of p53 in gastric carcinoma.* Am J Clin Pathol, 1994; 101:177-180

Mulţumim domnului Harry Ioachim, profesor la Universitatea Columbia, directorul Departamentului de Patologie al Spitalului Lenox Hill, New York, pentru ajutorul acordat.

Importanţa determinării regiunilor organizatoare nucleolare în diagnosticul carcinomului gastric pe biopsie endoscopică

Cristina Hajdu[1], George Simu[2], Ligia Bancu[3], Simona Bățagă[4], Doina Milutin[5]

S-a studiat numărul regiunilor organizatoare nucleolare pe biopsii endoscopice provenite de la 124 bolnavi suferind de diferite forme de gastrită cronică inclusiv cu displazie şi adenocarcinom gastric. Rezultatele arată o valoare scăzută a indicelui regiunilor organizatoare nucleare în cazuri de gastrită cronică difuză cu displazie moderată în contrast cu indice crescut în cazurile de gastrită cronică cu displazie marcată şi adenocarcinom. În cazuri de gastrită cronică activă datorată infecţiei cu Helicobacter pylori acest indice apare surprinzător de ridicat la unii pacienţi, impunîndu-se în aceste cazuri instituirea tratamentului antiinfecţios şi reevaluarea bioptică a bolnavului.

Cuvinte cheie: regiuni organizatoare nucleolare, gastrita cronică activă cu Helicobacter pylori, gastrită cronică cu displazie marcată, adenocarcinom gastric de tip intestinal.

The aim of this study was to establish the number of nucleolar organizer regions in the endoscopic biopsies obtained from 124 patients with different forms of chronic gastritis as well as dysplasia and gastric adenocarcinoma. We found a low value of nucleolar organizer regions index in chronic diffuse gastritis with moderate dysplasia cases unlike the high value of the index in chronic gastritis with marked dysplasia and adenocarcinoma. In the cases of active chronic gastritis due to Helicobacter pylori infection this index was surprisingly increased in some patients. In these cases the antiinfectious treatment and the bioptic reevaluation of the patient is recommended.

Key words: nucleolar organizer regions (NOR), chronic active gastritis with Helicobacter pylori infection, chronic gastritis with marked dysplasia, intestinal type gastric adenocarcinoma.

Regiunile organizatoare nucleare (NOR) sunt bucle de ADN care codifică producerea proteinelor care vor forma ribozomii (rARN). Transcrierea ADN-ului pe rARN se face sub acţiunea unei enzime catalizatoare numită polimeraza I. NOR sunt situate pe braţul scurt al cromozomilor 13, 14, 15, 21 şi 22. Proteinele asociate regiunilor organizatoare nucleolare sunt proteine acide puternic argirofile şi de aceea pot fi detectate prin tehnici de colorare cu soluţie de nitrat de argint (tehnica AgNOR).[1,2,3]

Aceste tehnici histochimice au fost introduse pentru demonstrarea NOR ale cromozomilor, pentru evaluarea funcţiei lor şi pentru identificarea cromozomilor în preparate citogenetice. Introducerea lor în practica histologică a fost făcută de către de D. Ploton şi colab. în anul 1986, iar aplicarea lor în diagnosticul histopatologic pentru demonstrarea potenţialului neoplazic al unei leziuni sau pentru evaluarea prognosticului şi agresivităţii neoplasmelor a fost realizată de Crocker şi colab. începând din anul 1990.[3,4]

În microscopia optică, prin această tehnică histochimică, NOR în perioada interfazică a nucleului apar ca pete de culoare brună închisă (AgNOR), localizate în nucleu. Nucleii celulelor mucoasei normale şi a mucoasei hiperplazice conţin un singur AgNOR, în timp ce în celulele pe cale de transformare malignă nucleii conţin mai multe astfel de regiuni de dimensiuni mai mici şi cu o distribuţie neuniformă. Numărul crescut de AgNOR în celulele canceroase se datorează poliploidiei, creşterii activităţii transcripţionale a ribozomilor şi activităţii proliferative continue.[5]

În literatura de specialitate, rezultatele obţinute prin această metodă au fost confirmate şi prin alţi indici de proliferare celulară neoplazică cum ar fi: antigenul nuclear de proliferare celulară (PCNA), indexul mitotic, antigenul Ki-67.[1,6]

În studiul de faţă ne propunem aplicarea tehnicii AgNOR pe piesele bioptice de la nivelul

[1]Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Judeţean
[2]Catedra de Morfopatologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
[3]Clinica Medicală V, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
[4]Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
[5]Centrul de Sănătate Publică Târgu-Mureş
Primit la redacţie: 27.10.1998
Adresa pentru corespondenţă: Cristina Haidu, Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Judeţean

mucoasei gastrice, în afecțiuni fără potențial evolutiv spre malignitate (gastrita cronică difuză, gastrita cronică difuză cu displazie moderată) comparativ cu leziuni cu potențial evolutiv malign (gastrita cronică cu displazie marcată). O categorie aparte o reprezintă gastritele cronice difuze în infecția cu Helicobacter pylori cu fenomene de inflamație acută.[7,8]

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru studiu am folosit piesele de biopsie gastrică endoscopică furnizate de Laboratorul de Explorări Funcționale al Spitalului Clinic Județean Târgu - Mureș. Dintr-un total de 124 biopsii gastrice efectuate în anul 1996 am selecționat un număr de 50 de cazuri din care 11 biopsii cu gastrită cronică difuză, 8 cazuri cu gastrită cronică difuză cu displazie moderată, 15 cazuri de gastrită cronică difuză activă Helicobacter pylori pozitiv, 7 cazuri de gastrită cronică difuză cu displazie agravată și 9 cazuri de adenocarcinom. Diagnosticul a fost pus prin utilizarea tehnicilor convenționale hematoxilină-eozină și colorația Giemsa pentru Helicobacter pylori.

Pentru tehnica AgNOR, secțiunile de 4 microni grosime au fost deparafinate și dehidratate, apoi lăsate la întuneric timp de 40 minute acoperite cu o soluție formată din 1 volum de gelatină 2% în acid formic 1% și 2 volume de soluție de nitrat de argint 5%. Ulterior secțiunile au fost spălate cu apă distilată, deshidratate prin alcooluri și xilen și apoi montate cu bălsam de Canada.[2,3]

NOR au fost numărate la microscopul optic cu un obiectiv de imersie pe 100 de celule la nivelul coletului glandelor, zona de proliferare a mucoasei gastrice. Microscopic AgNOR apar ca granule de culoare brun închisă în nucleu. Biopsiile studiate au fost recoltate de la nivelul antrului gastric.[1]

La cele 5 categorii de leziuni studiate s-au determinat următorii parametri: media AgNOR, deviația standard, mediana AgNOR, iar semnificația diferențelor indicilor dintre grupele de leziuni s-a apreciat prin testul Student, pentru $p< 0,001$.

REZULTATE

Din cei 50 de pacienți majoritatea au fost bărbați (68%) cu vârsta cuprinsă între 17- 81 de ani (media de vârsta de 49 ani). La bolnavii cu gastrită cronică difuză media AgNOR a fost de 1,5, iar aspectul histologic (Figura 1) corespunde mucoasei gastrice normale.Așa cum se observă din tabelul I există o diferență semnificativă între valorile AgNOR ale gastritei cronice difuze cu displazie moderată (media 2,05) față de gastrita cronică difuză cu displazie marcată (media 2,86)

Tabelul I Valorile indicelui AgNOR în leziunile studiate

	Gastrită cronică difuză	Gastrită cronică cu displazie moderată	Gastrită cronică activă	Gastrită cronică cu displazie marcată	Adeno-carcinom de tip intestinal
1	1.92	2.00	2.44	2.84	3.89
2	1.58	2.21	3.02	3.03	2.84
3	2.01	2.30	2.87	2.45	3.49
4	1.86	2.34	2.84	2.77	3.92
5	1.24	2.44	2.08	3.11	3.50
6	1.30	1.84	1.95	2.65	3.69
7	1.15	1.62	2.60	3.20	3.08
8	1.20	1.68	2.03		2.84
9	1.51		2.49		3.51
10	1.10		1.63		
11	1.50		1.56		
12			2.39		
13			1.68		
14			2.84		
15			2.01		
Nr de cazuri	11	8	15	7	9
Media	1.49	2.05	2.30	2.86	3.42
Deviația Standard	0.33	0.10	0.48	0.26	0.41
Mediana	1.51	2.11	1.56	3.20	2.84

$p< 0,0001$. Valori neașteptat de ridicate ale indicelui AgNOR au fost obținute în grupul pacienților cu gastrită cronică difuză activă Helicobacter pylori pozitivă (Figura 3,4), cu media de 2,30 și deviația standard de 0,48, cu numărul maxim de AgNOR de 3,02 și cel minim de 1,56 (Tabelul I). Aceste valori extreme se situează în intervalul de valori al gastritei cronice difuze cu displazie marcată pentru valoarea maximă iar pentru valoarea minimă în intervalul de valori al gastritei cronice difuze (Figura 5).

DISCUȚII

Zona de proliferare a glandelor gastrice este situată la nivelul coletului, celulele de rezervă din această zonă permițând regenerarea epiteliului de suprafață sau a epiteliului glandular, proces care are loc atât în condiții normale cât și în cazul leziunilor apărute la nivelul mucoasei gastrice. Așa cum se poate observa din tabelul I, în leziuni de tipul gastritei cronice difuze și gastritei cronice difuze cu displazie moderată, statistic, indicii AgNOR sunt crescuți față de normal din cauza activității proliferative hiperplazice a regiunii coletului în cadrul proceselor reparatoare. Între valorile indicelui AgNOR din gastrita cronică difuză cu displazie marcată și cele ale

carcinomului gastric nu există o diferență semnificativă (p>0,0001) indicând evoluția spre malignitate a displaziei marcate. În cazul infecției cu Helicobacter pylori valorile obținute se explică prin faptul că bacteria produce alterarea directă (tulpini cu efect mitogen direct) sau indirectă (alterarea mucusului, eliberarea unor radicali liberi de către granulocitele interepiteliale) a ciclului celular ducând la o excesivă replicare a celulelor coletului glandular și alterarea ploidiei celulare, crescând riscul transformării maligne. Observații recente arată că un tratament medicamentos adecvat cu eradicarea infecției duce la scăderea indicelui AgNOR la nivelul celui întâlnit în leziuni gastrice fără tendința de transformare malignă.[8,9]

Figura 1. Gastrită cronică difuză. Tehnica AgNOR 1000x

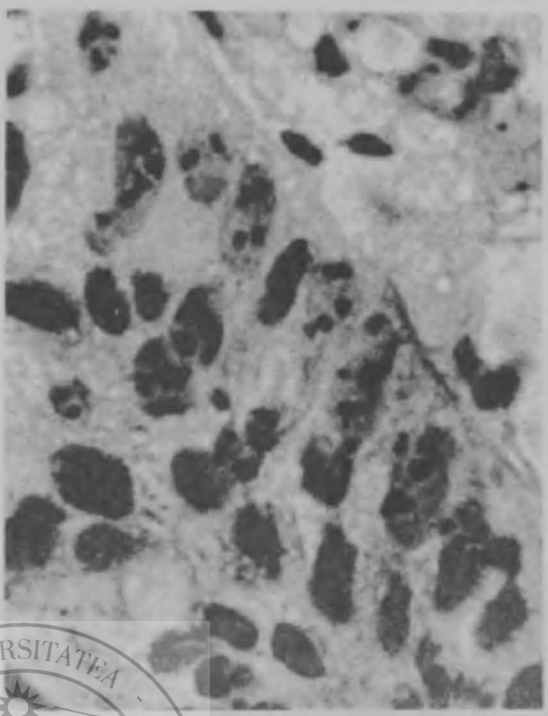


Figura 2. Gastrită cronică difuză cu displazie marcată. Tehnica AgNOR 1000x

Figura 3. Gastrită cronică difuză activă cu Helicobacter pylori infiltrat cu polinucleare al epiteliului coletului (săgeată) H.E. 200x

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE GEORGE EMIL PALADE TÂRGU MUREȘ

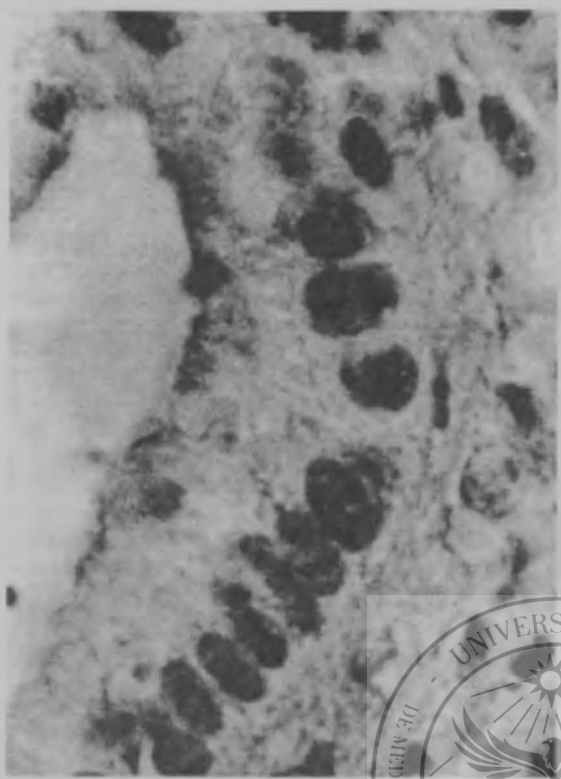


Figura 4. Gastrită cronică difuză activă cu Helicobacter pylori. Tehnica AgNOR 1000x

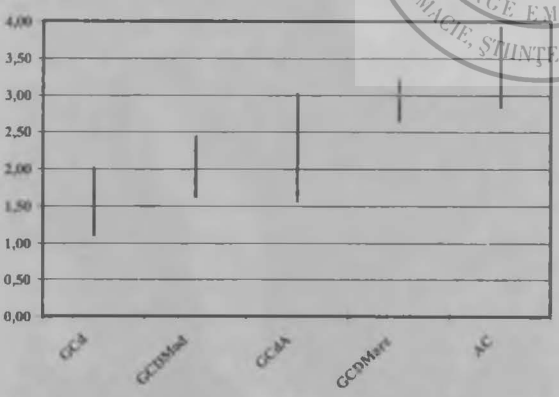


Figura 5. Corelații între valori minime și maxime ale indicelui AgNOR pe categorii de leziuni studiate

Legendă: GCd Gastrită cronică difuză
CGDMod Gastrită cronică difuză cu displazie moderată
GCdA Gastrită cronică difuză activă
GCDMarc Gastrită cronică cu displazie marcată
AC Adenocarcinom

CONCLUZII

Utilizarea acestei metode, ușor accesibilă oricărui laborator de patologie, permite o mai bună evaluare a leziunilor mucoasei gastrice obținute prin biopsie endoscopică. La majoritatea bolnavilor leziunile gastrice sunt de tipul gastritei cronice difuze sau gastritei cronice difuze cu displazie moderată, leziuni persistând în timp dar fără tendința de transformare malignă. Corelația statistic semnificativă a indicelui AgNOR în cazul gastritei cronice difuze cu displazie marcată cu cel al adenocarcinomului este un argument în plus pentru o corectă și atentă supraveghere a acestei leziuni precursoare. Folosind indicele AgNOR avem posibilitatea de a depista o leziune gastrică malignă într-o fază timpurie în care tratamentul chirurgical adecvat permite vindecarea bolnavului.

În infecția cu Helicobacter pylori indicele AgNOR prezintă valori maxime alarmant de crescute. În aceste cazuri este oportun un tratament medicamentos care să permită eradicarea infecției și apoi se impune reevaluarea bolnavului.

BIBLIOGRAFIE

1. Qi L, Masehara Y, Oshiro T et al - *Prognosis for gastric cancer invading the serosa evaluated by argyrophilic nucleolar organiser region staining*, International Journal of Oncology, 1993; 3:831-834
2. Aoki K, Sakamoto M, Hirohashi S - *Nucleolar organizer regions in small nodular lesions representing early stages of human hepatocarcinogenesis*. Cancer, 1994; 73:289-293
3. Lindner LE - *Improvements in the silver-staining technique for nucleolar organiser regions (AgNOR)*. J Histochem Cytochem, 1993; 41:439-445
4. Ploton D, Menager M, Jeannesson P et al - *Improvement in the staining and in the visualisation of the argyrophilic proteins of the nucleolar organising region at the optical level*. Histochem J, 1986; 18:5-14
5. Scucchi L, Silecchia G, Di Stefano D et al - *Interphasic nucleolar organiser regions expression and cell kinetics evaluation during gastric carcinogenesis induced by nitrosoguanidine in the rath*. Virchows Archiv B Cell Pathol, 1992; 62:303-309
6. Maeda K, Chung Y, Onoda N et al - *Proliferating cell nuclear antigen labeling index of preoperative biopsy specimens in gastric carcinoma with special reference to prognosis*. Cancer, 1994; 73:528-533
7. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al - *Clasification and grading of gastritis*. Am J Surg Pathol, 1996; 20: 1161-1181
8. Correa P, Ruiz B, Shi T et al - *Helicobacter pylori and nucleolar organizer regions in the gastric antral mucosa*. Am J Clin Pathol, 1994; 101:656-660
9. Brenes F, Ruiz B, Correa P et al -*Helicobacter pylori causes hyperproliferation of the gastric epithelium: pre-and post- eradication indices of proliferating cell nuclear antigen*. Am J Gastroenterol, 1993; 88:1870-1875

Echilibrul simpatovagal cardiac și testul opririi voluntare a respirației

Incze Alexandru, Frigy Attila, Szilagyi Ferenc, Simion Cotoi

S-a studiat corelația dintre testul opririi voluntare a respirației (TOVR), timp de 15 secunde - și testul respirației profunde ritmice (TRP) - 6 respirații pe minut timp de 1 minut - respectiv manevra Valsalva (MV) - 15 secunde la o presiune de 3o mmHg/, la 2o de subiecți sănătoși și 11 bolnavi cu hipertensiune arterială esențială II. S-a găsit o corelație semnificativă între amplitudinea apneei/adică diferența dintre frecvența cardiacă maximă și minimă/ a TOVR și a TRP/r = o,78 , p < o,ooo1 respectiv r = o,58, p > o,oo2/și nu a fost găsită diferență semnificativă între valorile indicelui de apnee/AI/al TOVR și indicele Valsalva/ 1,5-1,5 și 1,34-1,337,p=o,82/. In conluzie, TOVR s-a dovedit o alternativă valabilă pentru TRP și MV și în condițiile prelucrării computerizate a ritmului cardiac poate deveni un test funcțional autonom foarte util pentru practica medicală zilnică.

Cuvinte cheie: sistem nervos autonom, teste funcționale autonome

In 2o healthy persons and 11 hypertensive patients we investigated the correlation between BHT-breath holding test-15 s- and deep breathing test-DBT- 1 minute,6 breath/min and Valsalva maneuver/VM 15 sec at 3o mHg. A significant correlation was found between AA/apnea amplitude, the difference between the maximal and minimal frequencies of the BHT and DBT / r=o,78,p o,oo1 and r=o,58,p o,oo2/. At the same time, there was no significant difference between the AI of the BHT and VM in the two groups/ 1,51-1,53 and 1,337-1,34,p o,82/ In conclusion BHT proved to be an adequate alternative to DBT and VM and it could be a useful autonomic function test for the everyday bedside practice.

Key words: autonomic nervous system, autonomic function tests.

Studii clinice și experimentale arată că într-o serie de boli cardiovasculare există o dereglare a sistemului nervos autonom, un dezechilibru între tonusul simpatic și cel parasimpatic ce duce la menținerea și perpetuarea stării patologice.[1,2,6]

Prin echilibru vegetativ cardiovascular înțelegem raportul dintre tonusul simpatic și parasimpatic și oscilațiile acestuia ce pot fi spontane sau provocate prin diferite manevre. Testele de provocare autonome pot fi respiratorii-respirația profundă ritmică, manevra Valsalva, testul opririi voluntare a respirației - sau alte metode cum ar fi compresiunea sinusului carotidian, ortostatismul activ și pasiv, efortul izometric și izotonic, stresul mental.[1,4,7]

Scopul lucrării a fost de a cerceta dacă pot fi înlocuite binecunoscutele manevre Valsalva/MV/ și respirația profundă ritmică/RPR/ cu mult mai simplul test al opririi voluntare a respirației/ TOVR/.

Universitatea de Medicină și Farmacie, Clinica Medicală III Târgu - Mureș
Primit la redacție:02.11 1998
Adresa pentru corespondență: Incze Alexandru, UMF, Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38

MATERIAL ȘI METODĂ

Măsurătorile au fost efectuate pe 20 de voluntari sănătoși - 9 femei și 11 bărbați cu vârsta medie de 25,7 ani și 11 pacienți - 4 femei și 7 bărbați cu vârsta medie de 57,1 ani cu diagnosticul de hipertensiune arterială esențială stadiul II.

Protocolul de explorare a constat din înregistrarea variației ritmului cardiac, prin înregistrarea tachogramei distanțelor R-R (Figura 1) în timpul manevrei Valsalva - 15 secunde (Figura 2), în timpul respirației profunde ritmice cu frecvența de 6 respirații pe minut (Figura 3) și în timpul testului opririi voluntare a respirației - de 15 secunde (Figurile 4, 5).

TOVR a fost evaluat utilizând raportul dintre intervalul RR maxim la începutul apneei și intervalul RR minim la sfârșitul inspirației / Apnea Index/AI, respectiv diferența dintre aceste intervale exprimată în bătăi pe minut - amplitudinea apneei -AA. TRP a fost exprimat prin media diferențelor dintre valorile maxime și minime ale frecvenței cardiace din cursul fiecărei respirații -BA, iar MV a fost exprimată prin raportul Valsalva-VR.

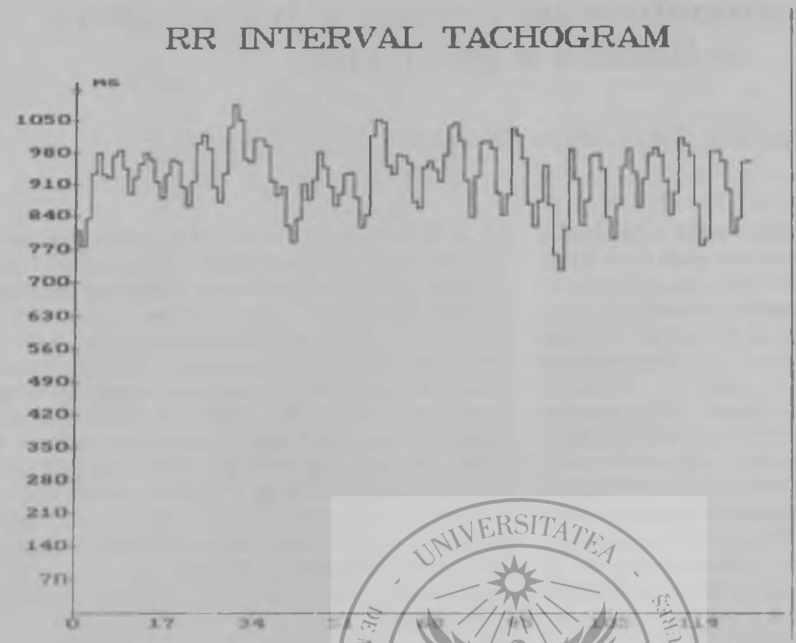


Figura 1. Tahograma intervalelor RR în repaus şi respiraţie spontană

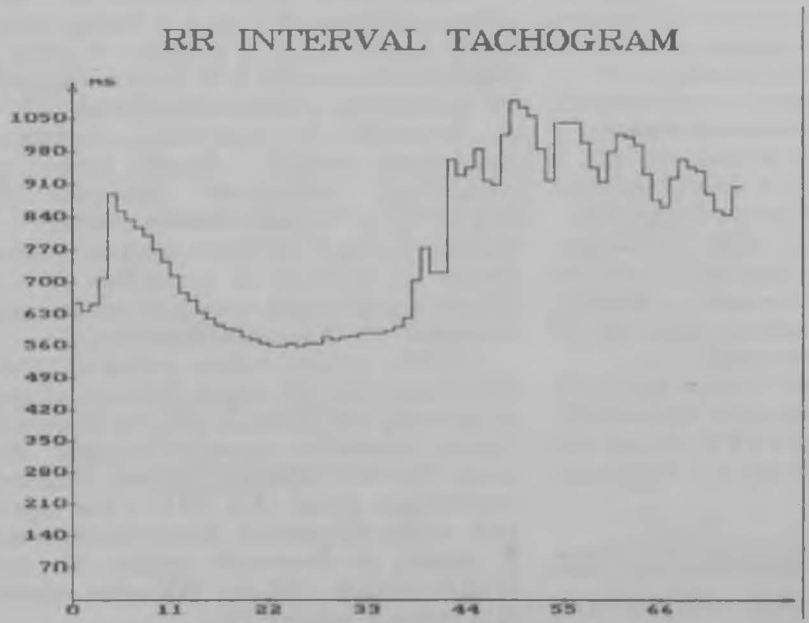
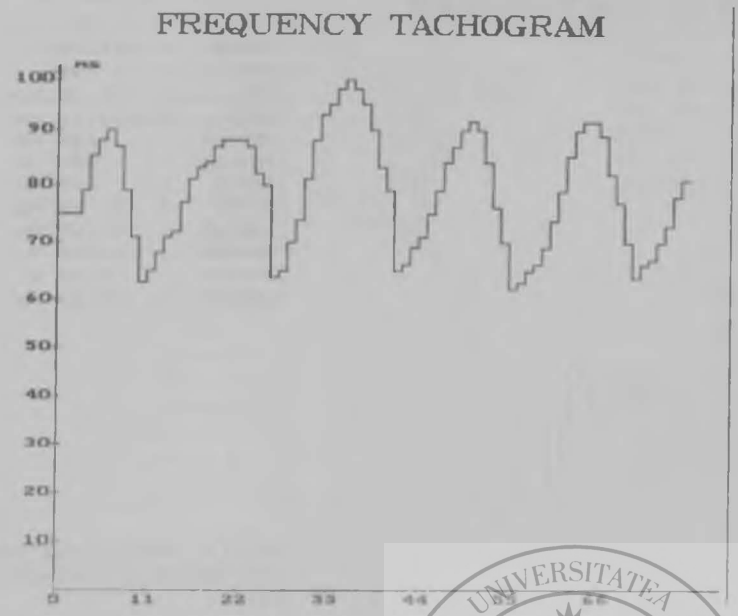


Figura 2. Efectul manevrei Valsalva (30 mmHg, 15s) asupra intervalelor RR

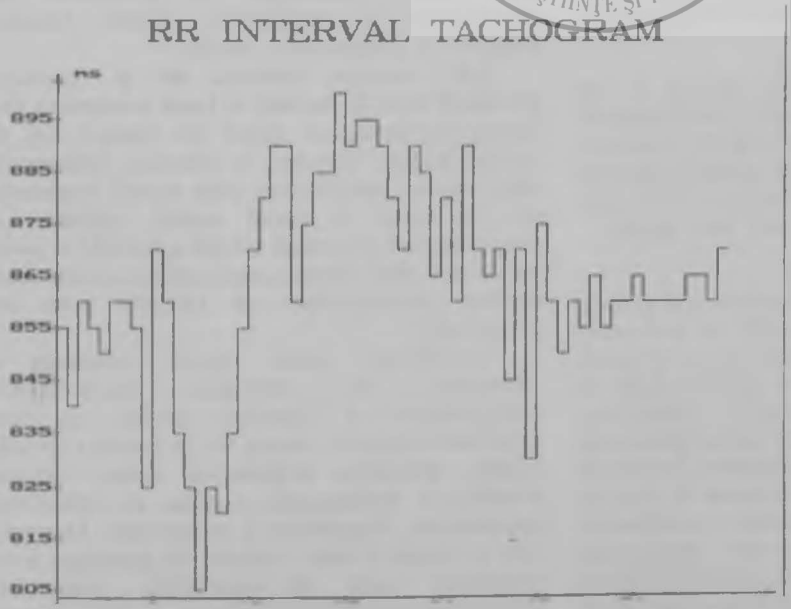
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE



TReg	=	01:00
MF	=	78 b/min
FRmin	=	62 b/min
FRmax	=	100 b/min
FRsp	=	38 b/min

Figura. 3. Efectul RPR (6/min) asupra intervalelor RR

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
1945



TReg	=	00:55
NRR	=	63
MF	=	69.52 b/min
MNN	=	863.02 ms
NNmax	=	900 ms
NNmin	=	805 ms
NNsp	=	95 ms
SDNN	=	19.79 ms
SDDNN	=	16.45 ms
pNN50	=	0.00 %
pNN6%	=	0.00 %
RMSSD	=	16.45 ms

Figura 4. TOVR la un pacient cu HTA înaintea introducerii tratamentului betablocant

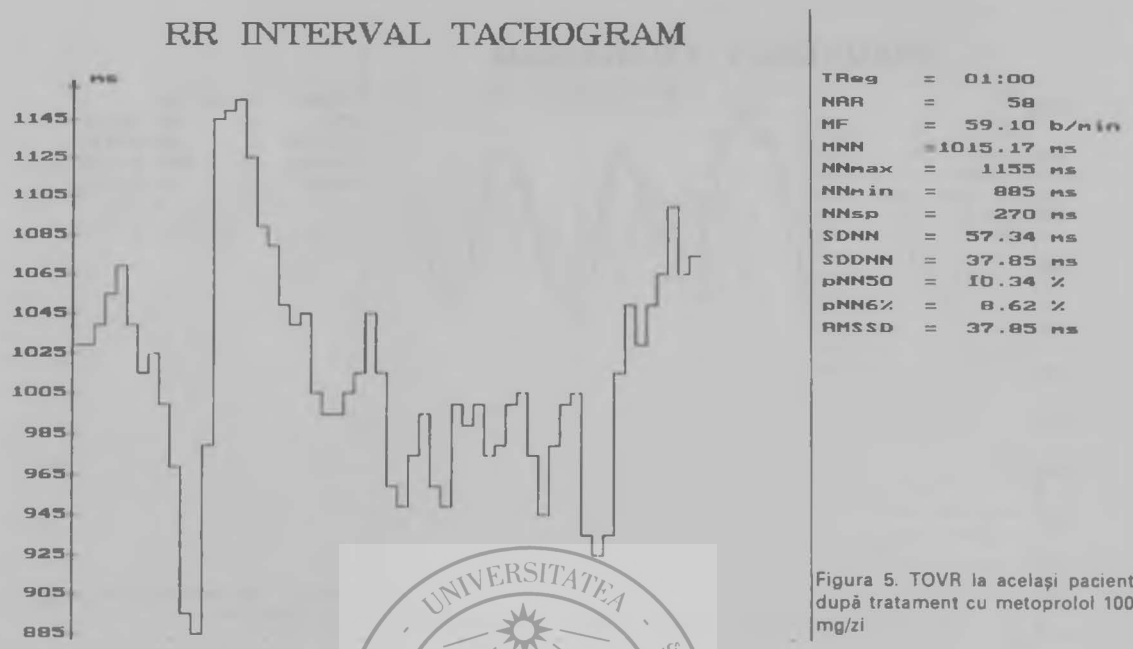


Figura 5. TOVR la același pacient după tratament cu metoprolol 100 mg/zi

Pentru prelucrarea statistică s-a folosit testul t pentru a compara AI și VR, iar corelația dintre AA și BA s-a efectuat cu ajutorul coeficientului de corelare al lui Pearson-semnificativ ($p < 0,05$).

REZULTATE

Atât la subiecții sănătoși cât și la cei hipertensivi a fost găsită a corelație semnificativă între AA și BA /r =0,78, p<0,0001, respectiv r=0,58, p<0,002/și nu a fost găsită diferență semnificativă între valorile lui AI și VR /1,5-1,5 și 1,34-1,337, p =0,82/ în cele două grupe.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

În timpul testelor autonome funcționale respiratorii - TOVR, RPR și MV se realizează variații în presiunea intratoracală ce se repercută și asupra inimii și a vaselor mari. În faza de creștere a presiunii se reduce întoarcerea venoasă ce are ca rezultat scăderea volumului bătaie a inimii, urmată de creșterea frecvenței cardiace prin mecanism baroreceptor. În faza de scădere a presiunii intratoracale modificările circulatorii sunt inverse, crește întoarcerea venoasă, crește volumul bătaie, crește presiunea arterială cu bradicardizare vagală consecutivă. Indicele de apnee calculat după metoda Levine oglindește variația frecvenței cardiace adică raportul dintre distanța R-R cea mai lungă și cea mai scurtă constituind un parametru de cuantificare a echilibrului dintre tonusul simpatic și parasimpatic cardiac.[6,7]

Atât manevra Valsalva, cât și respirația profundă ritmică necesită o bună colaborare din partea bolnavului și există un anumit risc al complicațiilor - sincope la vîrstnici, declanșarea unei aritmii, mobilizarea unui tromb intraatrial etc., în timp ce testul opririi voluntare a respirației este o metodă simplă aplicabilă la patul bolnavului fără riscul complicațiilor, cu rezultate perfect superpozabile cu celelalte teste de provocare.[4]

Considerăm testul opririi voluntare a respirației, în condițiile monitorizării computerizate a ritmului cardiac, un test funcțional autonom foarte util în practica zilnică, pentru aprecierea echilibrului dintre tonusul simpatic și parasimpatic cardiac, cu consecințe prognostice, diagnostice și terapeutice. Lucrarea este o reluare a unor noțiuni de fiziologie bine cunoscute care în condițiile prelucrării computerizate oferă noi valențe, a căror valoare va fi stabilită de studii ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

1 AIRKANSEN KEJ - *Valsalva manoeuvre in the assessment of baroreflex sensitivity in patients with coronary artery disease.* Eur Heart J, 1993; 14:1519-1523

2 COTOI S, BADIU G, MOLDOVAN D et al - *The effect of acute anoxia on ventricular monophasic action potential. Experimental study.* Rev Roum Phisiologie, 1985; 22:3

3 COTOI S, MADARAS A - *Testul opririi respiraţiei (Breath holding) explicaţia fiziopatologică a mecanismului său antiaritmic.* Revista Medicală, 1985; 31:1-2

4 INCZE A, FRIGY A, SZILAGYI F et al - *Testul opririi voluntare a respiraţiei-o metodă simplă de evaluare la patul bolnavului a balanţei simpatovagale cardiace.* Al 37-lea Congres National de Cardiologie 30 sept - 3 octombrie 1998

5 KALBFLEISCH JH, STOWE DF, SMITH JJ - *Evaluation of the heart rate response to the Valsalva maneuver.* Am Heart J, 1978; 95:707

6 LEVIN AB - *A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced with the Valsalva maneuver.* Am J Cardiol, 1966; 18:90

7 PICKERING TG, SLEIGHT P - *Quantitative index of baroreflex activity in normal and hypertensive subjects using Valsalva's maneuvre.* Br Heart J, 1969; 31:392

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

Modificări ale funcției renale la pacienți supuși intervențiilor pe cord deschis - rezultate preliminare -

Mihai Liebhart

Disfuncțiile renale după intervențiile pe cord deschis cu circulație extracorporeală contribuie, în funcție de severitatea manifestărilor, la prelungirea evoluției postoperatorii și la creșterea mortalității după acest tip de intervenție. S-a efectuat un studiu retrospectiv randomizat asupra a 113 pacienți supuși acestui tip de intervenție chirurgicală pentru a surprinde elementele intra și postoperatorii cu efect negativ asupra funcției renale. Intraoperator s-au urmărit: durata circulației extracorporeale, tensiunea arterială medie, durata clampajului aortic, gradul hipotermiei, gradul hemodiluției și diureza în perioada circulației extracorporeale. Postoperator s-au studiat bilanțul postoperator imediat, diureza zilnică timp de patru zile, utilizarea de diuretice, tratamentul inotrop și frecvența apariției insuficienței renale acute postoperatorii. Disfuncțiile renale după intervențiile pe cord deschis au cauze multiple, pre, intra și postoperatorii. Complicația cea mai severă este insuficiența renală acută, cu prognostic rezervat. Cauza cea mai frecventă a insuficienței renale acute postoperatorii o constituie sindromul de debit cardiac scăzut.

Cuvinte cheie: operații pe cord deschis, disfuncții renale postoperatorii

Depending of their severity the alterations on renal function in patients submitted to cardiac surgery impair the surgical outcome, . A randomised study was performed on 113 patients to define intra and postoperative events that contribute to this condition. Intraoperative, the duration of extracorporeal circulation, the mean arterial pressure, aortic clamp time, hypothermia, hemodilution and urinary output were noted. During the postoperative period, hydric ballance, urinary output for the first 4 days, diuretics and inotrop treatments and the frequency of renal insufficiency were followed. Alteration of renal function after cardiac surgery has multiple causes, pre, intra and postoperative. The most dangerous complication is renal failure which has a poor prognosis. Its cause is, most of times, the low-output syndrome.

Key words: open heart operation, renal disorders after heart surgery

Apariția disfuncțiilor renale după intervențiile pe cord deschis complică evoluția postoperatorie și cresc mortalitatea acestor pacienți.

Identificarea cauzelor intra și postoperatorii susceptibile de a altera funcția renală (și profilaxia lor corespunzătoare) scurtează sensibil evoluția postoperatorie și ameliorează prognosticul de durată pe acest tip de intervenții chirurgicale.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost studiați retrospectiv un număr de 113 pacienți, bărbați și femei, cu vârsta medie de 36 ani (15-56 ani).

În perioada intraoperatorie au fost urmăriți factori specifici chirurgiei cardiovasculare cu circulație extracorporeală, cunoscuți ca având un efect potențial nefavorabil asupra funcției renale:

- durata circulației extracorporeale,
- tensiunea arterială medie,
- durata clampajului aortic,
- gradul hipotermiei,
- gradul hemodiluției,
- diureza în timpul circulației extracorporeale.

Pentru aprecierea funcției renale postoperator s-au înregistrat:

- bilanțul postoperator imediat,
- diureza zilnică timp de 4 zile,
- utilizarea de diuretice,
- tratamentul inotropic,
- apariția insuficienței renale postoperatorii.

REZULTATE

Circulația extracorporeală are un efect negativ asupra hemodinamicii renale și asupra diurezei.[1] În lotul luat în studiu, durata medie a

Centrul de Cardiologie Târgu - Mureș, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară
Primit la redacție: 12.10.1998
Adresa pentru corespondență: Mihai Liebhart, Centrul de Cardiologie Târgu - Mureș, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară

circulației extracorporeale a fost de 97 min (cu extreme 28-199 min). S-a menținut o presiune medie de perfuzie peste 50-60 mmHg (cu valori limită de 32-120 mmHg), în flux nepulsatil. Episoadele tranzitorii de hipotensiune arterială, greu de cuantificat într-un studiu retrospectiv, nu au fost luate în considerare dacă durata lor nu a depășit 5 min.

Durata clampajului aortic a fost în medie de 55 min (10-143 min).

În majoritatea cazurilor (64,60%) s-a lucrat în hipotermie moderată la 25° C, iar restul cazurilor la 28-30° C, în funcție de durata actului chirurgical.

La 78 pacienți (69,3%) s-a lucrat în hemodiluție parțială, iar la 35 pacienți (30,97%) în hemodiluție totală.

Diureza în timpul circulației extracorporeale nu pare să fie în corelație cu incidența postoperatorie a insuficienței renale acute, după cum rezultă din tabelul următor:

	Hemodiluție parțială	Hemodiluție totală
Diureza ml/oră	183,78	269,16

La toți bolnavii supuși acestui tip de intervenție s-a calculat imediat postoperator bilanțul lichidian, care la 88,49% din pacienți a fost în medie, de +1258,65 ml, la 1,77% din pacienți a fost "0", iar la 9,73% a fost de -586,36 ml.

S-a încercat menținerea unei diureze postoperatorii de cel puțin 1 ml/kg/oră, folosind în mod frecvent drogurile diuretice.

S-a utilizat de rutină Isoprenalina - la 92,04% din pacienți, iar la restul Dopamina, sub 10 µgr/kg/min.

Insuficiența renală acută a apărut la șapte pacienți (6,19%) care au avut un istoric cardiac de durată, șase dintre aceștia fiind încadrabili în clasele funcționale NYHA III și IV. Doi dintre pacienți au avut preoperator semne certe de suferință renală.[4]

Patru pacienți au prezentat intraoperator (înainte sau după circulația extracorporeală) stop cardiocirculator care a necesitat manevre de resuscitare.

Toți pacienții cu insuficiență renală acută postoperatorie au prezentat, în perioada de anurie, un sindrom de debit cardiac scăzut.

Patru dintre pacienții cu insuficiență renală acută au beneficiat de hemodializă, care a avut ca indicații hiperpotasemia și expandarea spațiilor intravascular, extra și intracelular.

Mortalitatea în grupul de pacienți care au prezentat insuficiență renală acută postoperatorie a fost de 88,89%.

DISCUȚII

Efectele circulației extracorporeale asupra hemodinamicii renale și diurezei au fost studiate experimental și clinic și sunt binecunoscute. Există o relație directă între incidența tulburărilor renale postoperatorii și durata circulației extracorporeale. Reducerea capacității funcționale renale este mai accentuată dacă aceasta depășește 100 min.

Se pare, de asemenea, că la aceasta se adaugă episoadele de hipotensiune prelungită, efectul fluxului sanguin nepulsatil și hemodiluția, prin schimbările reologice din microcirculație.

Gradul hipotermiei din timpul circulației extracorporeale pare să aibă o influență mai mică asupra funcției renale postoperatorii.

Perioada intraoperatorie și mai ales cea a circulației extracorporeale dispune de multipli factori a căror intervenție în determinarea disfuncțiilor renale postoperatorii este diferită; ierarhizarea lor se efectuează individualizat și este dificilă.

Bilanțul postoperator trebuie privit cu toată rezerva, datorită unor pierderi intraoperatorii calculate aproximativ (comprese, câmpuri, transpirație, perspirație etc.).

În privința diurezei, se remarcă diureza crescută din primele 24 ore, mai accentuată după hemodiluția totală. În prima zi se constată o reducere a diurezei/24 ore, chiar dacă se utilizează diuretice în cantități mai mari, pentru a crește progresiv în zilele 3 și 4, deși frecvența utilizării diureticelor scade. Contrar unor date din literatură, imediat postoperator nu apare o oligurie relativă, ci mai degrabă o diureză osmotică abundentă, în special în primele 6 ore.[3]

Substanțele inotropice în dozele utilizate nu au efect negativ asupra funcției renale, observație concordantă cu datele din literatură.[4] Fac excepție bolnavii care prezintă sindromul de debit cardiac scăzut, cu necesar mare de inotropice pentru menținerea unui debit cardiac relativ corespunzător. Existența balonului intraaortic de contrapulsație și a sistemelor de asistare ventriculară permite evitarea acestor stări complet nefavorabile pentru microcirculație în general și pentru funcția renală în mod deosebit.[5,6]

Insuficiența renală postoperatorie constituie încă una din complicațiile postoperatorii severe la această categorie de bolnavi.[7,8,9]

CONCLUZII

1. Intervențiile chirurgicale pe cord deschis cu circulație extracorporeală constituie agresiuni cu urmări importante în homeostazia organismului.

2. Rinichiul participă în mod constant la reacția sistemică post-agresivă.

3. Disfuncțiile renale după intervențiile chirurgicale pe cord deschis au cauze multiple, intra și postoperatorii.

4. Insuficiența renală acută postoperatorie este o complicație severă, a cărei cauză este sindromul de debit cardiac scăzut.

5. Insuficiența renală acută constituită se sancționează prompt prin dializă extrarenală.

BIBLIOGRAFIE

1 Abel Rm et al -*Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations.* J Thor Cardiovasc Surg, 1976; vol. 71, 3:323

2 Bloor Gr, Welsh Kr, Goodall S et al - *Comparison of predicted with measured creatinine clearence in cardiac surgical patients.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 1996; Dec. 10:7, 899

3 Mazzarela V, Taccone Gallucci M, Toyyo C et al - *Renal function in patients undergoing cardiopulmonary bypass operations.* J Thor Cardiovasc Surg 1992; 104:1625

4 Abrahamsen Am, Storstein L, Westlie L et al - *Effects of dopamine on hemodynamics and renal function.* Acta Med Scand, 1974; vol195:365

5 Meyer M, Wiebe K, Wahlers T et al - *Urodilatin (INN: ularitide) as a new drug for the therapy of acute renal faillure following cardiac surgery.* Clin Exp Pharmacol Physiol, 1997; 24:5, 374

6 Chertow Gm, Levy Em, Hammermeister Ke et al - *Independent asociation between acute renal failure and mortality following cardiac surgery.* Am J Med 1998; 104:4, 343

7 Baxter P, Rigby ML, Jones ODH et al - *Acute renal failure following cardiopulmonary bypass in children; results of treatment.* Int J Cardiology, 1985; 7:235

8 Borner H - *Akutes postoperatives Nierenversagen,* Zbl F Chir 1981; vol 106, 17:1113

9 Corwin L Howard, Stuart M Sprague, Giacomo Do et al - *Acut renal failure associated with cardiac operations.* J Thor Cardiovasc Surg, 1989; 98:511

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Evaluarea preoperatorie a funcției renale la pacienți supuși intervenției chirurgicale pe cord deschis

Mihai Liebhart

S-a efectuat un studiu retrospectiv, randomizat, asupra a 113 pacienți supuși intervențiilor chirurgicale pe cord deschis. Scopul studiului a fost stabilirea unui protocol preoperator de evaluare a funcției renale la acest tip de pacienți și verificarea eficienței bateriei de teste utilizate în decelarea problemelor renale preoperatorii. Protocolul preoperator de evaluare a funcției renale a cuprins: 1. criterii anamnestice; 2. gradul suferinței cardiace; 3. nivelul ureei serice; 4. nivelul creatininei serice; 5. clearence-ul creatininei endogene; 6. examenul sumar al urinei; 7. nivelul eliminării urinare de uree. Pacienții astfel urmăriți au prezentat funcții renale în limite fiziologice. Numărul celor care au prezentat reducerea capacității funcționale renale preoperator este nesemnificativ.

Cuvinte cheie: operație pe cord deschis, funcție renală preoperatorie

A retrospective, randomised study was performed on 113 pacients submitted to cardiac surgery, concerning their preoperative renal function.The aim of the study was to establish a protocol of preoperative evaluation of the renal function of these pacients and to verify the efficiency of the tests used in establishing the preoperative renal problems. The protocol consisted in: 1. anamnestic data; 2. cardiac illness(NYHA criteria); 3. blood ureea nitrogen level; 4. serum creatinine level; 5. creatinine clearence; 6. urine summary analisys; 7. urinary concentration of ureea nitrogen. The pacients submitted to this trial had renal function within normal limits. The number of patients with altered renal functions is of no significance.

Key words: open heart operation, preoperatorie renal function

Răspunsul renal la agresiunea chirurgicală face parte din reacția sistemică postagresivă generală a organismului. Starea pre-agresiune a rinichiului constituie baza funcționării sale corecte în perioada postagresivă.

Studiul de față își propune stabilirea unui protocol de evaluare preoperatorie a funcției renale la pacienții care urmează a fi supuși unei intervenții pe cord deschis și verificarea eficienței bateriei de teste utilizate în acest scop.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost studiați retrospectiv 113 pacienți supuși unor intervenții chirurgicale pe cord deschis, în circulație extracorporeală, 41,59% de sex masculin și 58,41 de sex feminin, cu vârste cuprinse între 4-56 ani.

Funcția renală la acești pacienți a fost apreciată preoperator prin:

- *criterii anamnestice*

Prin anamneză s-a căutat depistarea unor acuze reno-urinare certe (cistite, cistopielite, pielonefrite, glomerulonefrite, litiază urinară, embolii renale) confirmate paraclinic într-un serviciu spitalicesc.

- *gradul suferinței cardiace*

Ținând cont de influența suferinței cardiace asupra funcției renale, s-a inclus acest parametru în studiul preoperator al bolnavului. Gradul suferinței cardiace s-a apreciat după clasificarea NYHA.

- *nivelul ureei serice*

Pentru aprecierea unitară a pacienților, s-a stabilit ca valoare maximă de referință cifra de 40 mg%.

- nivelul creatininei serice

Creatinina serică, indicator mai fidel al capacității funcționale renale, a fost considerată în limite normale sub 1,0 mg%.

- *clearence-ul creatininei endogene*

Din cauza plajei mari de variație a acestui parametru la pacienții luați în studiu, aceștia au fost împărțiți în patru grupe:

- clearence-ul creatininei endogene
  - sub 40 ml/min
  - între 40 - 80 ml/min

Centrul de Cardiologie Târgu - Mureș, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară
Primit la redacție: 12.10 1998
Adresa pentru corespondență: Mihai Liebhart, Centrul de Cardiologie Târgu - Mureș, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ 1945 GEORGE EMIL PALADE

între 80 -100 ml/min
peste 100 ml/min
- *examenul sumar al urinei*

S-a urmărit:
-proteinuria sub sau peste 0,5 gr în 24 ore
-hematuria
-cilindruria
-leucocituria
-densitatea urinară
- *eliminarea urinară de uree*

REZULTATE

Din lotul de pacienți luați în studiu, 13 (11,5%) au recunoscut un trecut pozitiv în privința unei afecțiuni renale.

În privința gradului suferinței cardiace apreciate după criterii NYHA, rezultatele sunt prezentate în tabelul următor:

NYHA	Număr pacienți	%
I	0	0
II	3	2,65
III	80	70,79
III / IV	16	14,15
IV	14	12,38

Nivelul ureei serice a fost în toți pacienții în limitele normale stabilite de prezentul protocol.

Nivelul creatininei serice a permis o diferențiere a pacienților, după cum reiese din următorul tabel:

Creatinină serică mg%	Număr pacienți	%
sub 1	89	78,76
1 - 1,5	20	17,69
1,5 - 2,0	2	1,76
2,0 - 3,0	2	1,76

Clearence-ul creatininei endogene a fost studiat la 108 pacienți, iar rezultatele, conform criteriilor de apreciere stabilite inițial au fost următoarele:

Clearence ml/min	Număr pacienți	%	Media
sub 40	1	0,93	
40 - 80	32	29,63	105,16 ml/min
80 - 100	21	19,44	
peste100	54	50,00	

Majoritatea rezultatelor, în ciuda aparentei heterogenități, se încadrează în limitele fiziologice normale.

Examenul sumar al urinii este modificat patologic la mai puțin de 35% din pacienți, iar densitatea urinară nu înregistrează variații semnificative.

Nivelul eliminării urinare de uree a fost la toți pacienții în limite normale.

DISCUȚII

Intervențiile chirurgicale pe cord deschis cu circulație extracorporală, prin anvergura lor deosebită și prin complexitatea lor, constituie agresiuni asupra homeostaziei organismului.[6]

Participarea rinichiului în cadrul reacției sistemice post-agresive este în principiu stereotipică,[3,4] dar are particularități în funcție de starea preexistentă a acestuia, de factorul etiopatogenic declanșator al recției sistemice post-agresive și de reactivitatea generală a organismului. Dacă intensitatea agresiunii este mare, mecanismele adaptative fiziologice sunt depășite și apare suferința de organ.

În cadrul afecțiunilor cardiace cu evoluție îndelungată, manifestările clinice esențiale, instalate în timp, se referă la scăderea debitului cardiac și reducerea perfuziei tisulare, dar manifestările clinice apar primar la organele care necesită în mod normal un debit circulator mare.[1,2]

Relativa independență a circulației renale față de cea sistemică îi conferă acesteia o anumită autonomie de funcționare corectă, chiar dacă prin boala cardiacă debitul cardiac este redus semnificativ.[5]

Cu toate acestea, expunerea îndelungată la condiții de flux sanguin insuficient, la care se asociază administrarea de durată în perioada preoperatorie de diuretice (uneori în cantități mari) poate accentua o așa-zisă "sensibilitate renală", adesea greu decelabilă înainte de intervenția chirurgicală pe cord deschis.[7]

În context, devine cu atât mai importantă decelarea afecțiunilor renale preexistente sau a acestei stări de "sensibilitate" deosebită, ca factori predictori ai evoluției postoperatorii în general și ai funcției renale în particular.

CONCLUZII

1. Pacienții supuși intervențiilor pe cord deschis cu circulație extracorporală au, în majoritate, funcția renală păstrată, în limitele stabilite de protocolul de explorare prezentat.

2. Numărul pacienților cu funcție renală redusă, în actualul studiu, este nesemnificativ.

3. Protocolul de evaluare al funcției renale prezentat apreciază rolul exact al rinichiului în economia organismului în perioada preoperatorie și s-ar putea dovedi cu valoare predictivă asupra evoluției postoperatorii.

BIBLIOGRAFIE

1 Agus Zs, Goldberg M - *Renal Function in Congestiv Heart Failure*. Clinical Cardiovascular Physiology, Levine JH, 1976:403-439

2 Badiu Gh, Teodorescu Exarcu J - *Fiziologia şi fiziopatologia excreţiei*. Ed Med Bucureşti, 1980:23-37

3 Bonvalet Jp, Baglin A - *Fiziopatologia rinichiului cardiac*. Presse Med 1971; 79, 45:2009

4 Constantinescu D, Beroniade V - *Comportamentul funcţional renal la bolnavii operaţi pe cord deschis*. Al XI-lea Congres Naţional de Chirurgie 1964:388

5 Kubo Shinichiro, Akinori Nishioka, Nikaru Nishimura et al - *The renin-angiotensin-aldosterone system and catecholamines in chronic congestive heart failure*. Japanese Circ J, 1980; 44, 6:427

6 Mazzarella V, Taccone Gallucci M, Tozzo C et al - *Renal function in patients undergoing cardiopulmonary bypass operations*. J Thor Cardiovasc Surg, 1992; 104:1625

7 Page Us, Washburn T - *Using tracking data to find complications that physicians miss; the case of renal failure in cardiac surgery* Jt Comm J Qual Inprov, 1997; 23:10:511

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

Studiul reactivității cerebrovasculare prin testul cu acetazolamidă (Diamox) pe un lot de subiecți sănătoși utilizând ultrasonografia Doppler transcranială

Ioan Macavei[1], Dan Văsieșiu[2], Ion Pascu[2]

Scopul acestei lucrări a fost evaluarea reactivității cerebrovasculare, utilizând metoda ultrasonografică Doppler transcranial și testul cu acetazolamidă (Diamox). În studiu au fost incluși 20 de subiecți voluntari sănătoși (10 bărbați și 10 femei) cu vârste între 21-40 de ani. Subiecții nu au avut antecedente vasculare sau neurologice, iar examenul clinic și neurologic efectuat înaintea studiului a fost normal. Sistemul DTC pulsat a permis pentru fiecare subiect măsurarea următorilor parametri hemodinamici: viteza sistolică, viteza medie și indicele pulsatil, aceștia fiind înregistrați la nivelul arterelor cerebrale medii bilateral, inițial și după injectarea de Diamox (1 gram i.v.) la 20 de minute. Au mai fost determinați și următorii parametri biochimici: hematocrit, fibrinogen, glicemie, vâscozitate. Motivația acestor determinări s-a bazat pe evidențierea prezenței unor factori vasculari de risc. De asemenea, am încercat să constatăm și corelația între parametrii biochimici și reactivitatea cerebrovasculară. Modificarea esențială observată a fost creșterea parametrilor de viteză în arterele cerebrale medii. Vitezele medii de debit sanguin au crescut în arterele cerebrale medii, existând într-un domeniu de la 20% la 38% la 17 din cei 20 de subiecți. Valorile glicemiei, hematocritului și vâscozității se află în corelație inversă cu nivelul reactivității cerebrovasculare. Evaluarea reactivității cerebrovasculare poate facilita identificarea unor subiecți cu risc cerebrovascular și luarea unor măsuri profilactice. Utilitatea ultrasonografiei Doppler transcranial și testului la Diamox în evaluarea reactivității cerebrovasculare poate fi apreciată și mai corect (cu valoare statistică) prin aplicarea la loturi mai mari.

Cuvinte cheie: acetazolamidă, reactivitate vasomotorie, ultrasonografia Doppler transcranială

The reason of this study was the evaluation of the cerebrovascular reactivity (CVR) using transcranial Doppler Ultrasonography (TCD) and the Acetazolamide (Diamox) Test. The study included 20 healthy voluntary subjects (10 men and 10 women), aging between 21 - 40 years. The subjects didn't have any vascular or neurological history and the clinical and neurological evaluation taken before the study was normal. The TCD pulsing system allowed for every subject the measurement of the following hemodynamical parameters: systolic velocity (speed) Sv, average velocity (speed) VM and the pulsing index (IP), all of them being measured over the a cerebrae mediae (ACM) bilaterally before and 20 min after the i.v. injection of 1 g Diamox. We also determined the plasma concentrations of fibrinogen, glucose, hematocrit and the blood viscosity, these being related to the vascular risk factors. The correlation between CVR and biochemical parameters was stated. The major observation was the velocity amplification in ACM. The average velocities were high in ACM, being between 20% and 38% higher than normal values in 17 of the 20 subjects. The plasma concentration of glucose, hematocrit and blood viscosity are inversely correlated to the CVR level. The CVR evaluation can facilitate the identification of cerebrovascular risk in some individuals, and prophilaxy of cerebrovascular disease. The utility of TCd diamox test in evaluating the CVR can be much better appreciated by application to large samples of individuals, with statistical value.

***Key words**: acetazolamide, vasomotor reactivity, transcranial Doppler ultrasonography.*

Studii recente efectuate pe loturi de subiecți sănătoși au arătat că acetazolamida (DIAMOX)[R] are un pronunțat efect vasodilatator cerebral.

Cu ajutorul metodelor de imagerie cerebrală funcțională, reprezentate de tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și computer-tomografia cu emisie de foton unic (SPECT) au fost evaluate modificările cantitative ale debitului sanguin cerebral (DSC) în urma administrării intravenoase de acetazolamidă (ACZ). Dezavantajul acestor metode constă în faptul că sunt limitate ca rezoluție temporală și sunt costisitoare pentru examinări cu caracter de urgență.[1,2]

[1]Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Tîrgu-Mureș
[2]Clinica de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Tîrgu-Mureș
Primit la redacție:27.10.1998
Adresa pentru corespondență: Ioan Macavei, Disciplina de Fiziopatologie, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38

Reactivitatea patului vascular cerebral la diferiți stimuli vasodilatatori (CO_2, acetazolamidă) poate fi evaluată atât prin PET și SPECT, cât și cu metoda ultrasonografică transcranial Doppler (TCD).[1,2,3,4]

Metoda TCD furnizează date asupra vitezelor de debit sanguin (DS) dând o valoare medie a întregului teritoriu vascular studiat și prezintă avantajul unei excelente rezoluții în timp. Dezavantajul acesteia constă în faptul că modificările DSC pot fi evaluate doar indirect, prin intermediul variațiilor vitezelor DS. Considerațiile de mai sus demonstrează că TCD rămâne practic singura metodă neinvazivă, capabilă de a măsura parametrii vitezelor de DS în arterele intracraniene.[5,6,7,8]

Studiul prezent abordează explorarea reactivității vasculare cerebrale prin metoda TCD și testul la acetazolamidă (DIAMOX®) pe un lot de subiecți sănătoși în vederea stabilirii unor valori de referință.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe un lot de 20 subiecți sănătoși (10 bărbați și 10 femei) cu vârste între 21-40 ani. Tabelul I prezintă repartiția lotului de subiecți luați în studiu.

Tabelul I. Repartiția lotului de subiecți

Grupa de vârstă	Nr. bărbați	Nr. femei	Total
21-30	0	8 (40%)	8 (40%)
31-40	10 (50%)	2 (10%)	12 (60%)
Total	10 (50%)	10 (50%)	20 (100%)

Subiecții nu au avut antecedente vasculare sau neurologice, iar examenul clinic și neurologic efectuat înaintea studiului a fost normal. Pentru o evidență exactă s-a întocmit și o fișă de studiu individuală cu datele cele mai importante: date anamnestice, acte medicale existente, datele examenului clinic general, datele examenului clinic neurologic, date principale paraclinice.

În scopul depistării unor factori de risc vasculari, în prima fază s-au efectuat recoltări de sânge pentru determinarea câtorva parametri biochimici utili: glicemia, fibrinogenul, vâscozitatea, hematocritul. Tabelul II cuprinde parametrii paraclinici determinați inițial, metoda de determinare și valorile normale de referință. Valorile inițiale ale lotului pentru parametrii biochimici sunt reprezentate în tabelul IV.

Un aparat Novametrix CO_2-SMO ET CO_2 3 pO_2 model 7100, care combină un capnograf și un oximetru a permis monitorizarea următorilor parametri: SaO_2, $P_{ET}CO_2$ și frecvența respiratorie, frecvența pulsului precum și înregistrarea grafică a formei undei de puls (sfigmograma), înainte și după injectarea de Diamox pe o durată de 20 de minute. În tabelul III sunt redate valorile normale pentru acești parametri.

Tabelul II. Parametrii hemoreologici, metode de determinare și valori normale

Nr.	Parametru urmărit	Metoda de determinare	Valori normale
1.	Fibrinogen	Metoda Clauss Coagulometru KC-4	150-400 mg/dl
2.	Glicemie	Metoda enzimatică	70-110 mm
3.	Hematocrit	Analiser Coulter Onyx	36-54%
4	Vâscozitate	Vâscozimetru Hess-Martinet	<35cp

cp → centipoise

Tabelul III. Parametrii monitorizați cu aparatul Novametrix

Nr.	Parametru urmărit	Metoda de determinare	Valori normale
1.	SaO_2	Novametrix	98%
2.	$P_{ET}CO_2$	Novametrix	32 mmHg, 4,26 kPa
3.	Frecvența respiratorie	Novametrix	14-16 resp./minut
4.	Frecvența pulsului	Novametrix	60-90 bătăi/minut

SaO_2 → saturația în oxigen a sângelui arterial, $P_{ET}CO_2$ → end tidal CO_2 - CO_2 teleexpirator, kPa → kiloPascal

Examenul ultrasonografic Doppler a inclus explorarea extracraniană a trunchiurilor arteriale principale: arterele carotide comune (ACC), arterele carotide interne, arterele carotide externe (ACE), arterele vertebrale (AV) cu ajutorul unei sonde ultrasonice de 4 MHz urmărindu-se permeabilitatea lumenului arterial, evidențierea curgerii laminare sau turbulente a sângelui, viteza de circulație sistolică, diastolică și medie. Datele obținute de noi privind parametrii spectrului de viteză Doppler în arterele extracraniene s-au dovedit a fi foarte apropiate cu cele normale găsite de diverși autori. Examenul echotomografic efectuat cu un aparat Hitachi utilizând o sondă ultrasonică de 7,5 MHz nu a pus în evidență modificări ale structurii pereților arteriali la nivel cervical la nici un subiect din lotul studiat.

Examenul TCD s-a efectuat cu un aparat Medasonics CDS în laboratorul de ultrasonografie al Clinicii de Neurologie,

Tabelul IV. Valorile iniţiale ale lotului pentru parametrii biochimici

Nr	Sex	Vârstă	Hematocrit	Fibrinogen	Glicemie	Văscozitate
1.	F	21	44,0	300	98	27
2.	F	22	43,0	260	96	28
3.	F	21	43,3	250	110	28
4.	F	22	43,0	260	98	28
5.	F	22	41,3	300	92	35
6.	F	23	42,0	280	96	35
7.	F	28	46,1	360	93	35
8.	F	29	45,0	320	94	35
9.	M	32	53,2	260	86	34
10.	M	34	46,8	300	94	35
11.	F	36	56,0	450	117	38
12.	F	38	45,6	280	92	33
13.	M	38	49,0	260	92	33
14.	M	39	47,6	280	96	35
15.	M	39	55,9	480	115	43
16.	M	39	53,2	280	98	32
17.	M	39	45,1	200	109	35
18.	M	39	44,6	260	104	33
19.	M	40	55,0	465	120	45
20.	M	40	45,3	260	98	33

Tabelul V. Vitezele iniţiale şi la 20 minute după administrarea de Diamox - ACM stângă

Nr.	VS			VM		IP	
	Vi	Vf		Vi	Vf	%	IPi	IPf
1S	89	119	34%	61	79	30%	0,67	0,66
2S	99	119	20%	61	75	23%	0,95	0,87
3S	70	91	30%	50	65	31%	0,85	0,80
4S	82	110	34%	52	69	32%	0,97	0,80
5S	110	144	31%	80	104	30%	0,68	0,67
6S	92	119	30%	59	77	30%	0,99	0,56
7S	75	98	31%	54	70	30%	0,85	0,80
8S	75	94	25%	50	65	30%	0,80	0,67
9S	96	123	28%	71	96	35%	0,62	0,53
10S	100	128	28%	40	91	30%	0,82	0,67
11S	50	70	14%	37	41	11%	0,90	0,95
12S	100	125	25%	72	88	22%	0,71	0,53
13S	91	110	21%	56	68	21%	0,85	0,56
14S	75	98	31%	52	68	30%	0,97	0,65
15S	81	91	12%	72	75	4%	0,85	0,90
16S	75	98	31%	50	66	32%	0,80	0,75
17S	71	82	24%	50	61	22%	0,67	0,60
18S	101	130	29%	71	93	31%	0,86	0,53
19S	90	107	19%	82	94	15%	0,90	0,95
20S	109	138	21%	73	91	25%	0,67	0,60

VS_i → Viteza sistolică iniţială în cm/s, VS_f → Viteza sistolică finală în cm/s, VM_i → Viteza medie iniţială în cm/s, VM_f → Viteza medie finală în cm/s, IP_i → Indicele de pulsatilitate iniţial, IP_f → Indicele de pulsatilitate final

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE TÂRGU MUREȘ GEORGE EMIL PALADE

Tabelul VI. Vitezele inițiale și la 20 minute după administrare Diamox - ACM dreaptă

Nr.	VS			VM			IP	
	Vi	Vf	%	Vi	Vf	%	IPi	IPf
1D	84	110	31%	58	72	24%	0,70	0,55
2D	96	116	21%	64	83	30%	0,86	0,80
3D	87	105	21%	58	72	24%	0,70	0,60
4D	95	115	21%	60	72	20%	0,95	0,80
5D	100	124	24%	80	97	21%	0,60	0,55
6D	79	103	30%	59	75	27%	0,81	0,80
7D	89	108	21%	77	93	21%	0,72	0,60
8D	85	104	22%	53	69	30%	0,97	0,80
9D	99	129	30%	75	104	38%	0,55	0,55
10D	81	105	30%	51	70	38%	0,81	0,67
11D	66	70	6%	48	51	6%	0,89	0,91
12D	104	129	24%	88	108	23%	0,64	0,60
13D	88	115	31%	53	69	30%	0,80	0,75
14D	88	109	24%	53	64	21%	0,85	0,84
15D	69	77	12%	60	67	12%	0,86	0,87
16D	75	104	38%	45	59	30%	0,67	0,66
17D	85	110	29%	65	83	28%	0,66	0,65
18D	99	119	20%	65	78	20%	0,95	0,90
19D	96	110	15%	66	78	18%	0,86	0,90
20D	97	126	30%	52	77	33%	0,90	0,85

VS_i → Viteza sistolică inițială în cm/s, VS_f → Viteza sistolică finală în cm/s, VM_i → Viteza medie inițială în cm/s, VM_f → Viteza medie finală în cm/s, IP_i → Indicele de pulsatilitate inițial, IP_f → Indicele de pulsatilitate final

utilizând o sondă ultrasonică de 2 MHz. S-au sonorizat arterele cerebrale medii (ACM) la adâncimi de 50-55 mm transtemporal, înainte și după administrarea de Diamox (1 g i.v.).

S-au monitorizat: viteza sistolică (VS), viteza medie (VM) și indicele de pulsatilitate (IP).

Toate măsurătorile Doppler au fost efectuate inițial pe ACM stângă (Tabelul V), apoi pe ACM dreaptă (Tabelul VI).

REZULTATE

Modificarea esențială observată a fost creșterea parametrilor de viteză în ACM.

Vitezele medii de debit sanguin au crescut în ACM, extinzându-se într-un domeniu de la 20% la 38% la 17 din cei 20 de subiecți.

Din cei 20 de subiecți, 3 au prezentat creșteri ale VM mai mici de 20%; aceștia au prezentat valori moderat crescute ale glicemiei, fibrinogenului și vâscozității.

Creșterile vitezelor medii, respectiv ale celor sistolice maximale au fost aproape identice (corelație pozitivă 0,91 pe stânga și 0,92 pe dreapta).

Reactivitatea nu a fost identică pentru cele două părți (r=0,51), ceea ce demonstrează existența unor asimetrii anatomice sau funcționale la mulți subiecți.

Valorile glicemiei, hematocritului și vâscozității se află în corelație inversă cu nivelul reactivității cerebrovasculare.

Între 10 și 20 de minute după administrare de Diamox s-a înregistrat o scădere semnificativă a $P_{ET}CO_2$ (3,7±3 kPa față de 4,2±3 kPa).

Modificările de puls, ale frecvenței respiratorii și TA au fost minime.

După cum reiese din tabel, 3 subiecți (11, 15, 19) au prezentat valori moderat crescute ale glicemiei, fibrinogenului și vâscozității.

Tabelul V cuprinde valorile parametrilor hemodinamici măsurați inițial și la 20 de minute de la administrarea a 1 gram de acetazolamidă i.v. pentru ACM stângă.

După cum reiese din tabelele V și VI, valorile inițiale ale parametrilor hemodinamici sunt apropiate de cele oferite din literatură. La 20 de minute de la administrarea ACZ, indicele pulsatil prezintă o ușoară tendință de scădere, ceea ce poate fi relevant pentru scăderea

rezistenței vasculare cerebrale, datorită vasodilatației induse de substanță.

Tabelul VI cuprinde aceiași parametri înregistrați la nivelul ACM dreaptă.

DISCUȚII

Acetazolamida (ACZ) aparține clasei sulfonamidelor și este un inhibitor specific al anhidrazei carbonice (AC). Anhidraza carbonică este o enzimă care catalizează una dintre cele mai simple reacții chimice, cea dintre CO_2 și apă. Prezența AC în anumite structuri cerebrale s-a descris de către Ashby în 1952, ulterior enzima fiind localizată în celulele gliale (oligodendroglie, astrocite) la nivelul plexurilor coroide precum și la nivelul celulelor endoteliale, tipul enzimei fiind ACII. [9]

Studiile de cercetare fundamentală efectuate, unele pe animale, altele pe om, au arătat că ACZ are un pronunțat efect vasodilatator cerebral.[10,11,12,13,14] Mecanismul vasodilatator a fost explicat ca fiind produs prin scăderea pH-ului local, ca o consecință a acumulării CO_2 în lipsa hidratării catalitice enzimatice, în timp ce rata utilizării O_2 de către creier nu se modifică. Sensibilitatea particulară a circulației cerebrale la astfel de modificări este cunoscută, dar acest mecanism nu poate fi generalizat.[8,9,15]

Relația doză-efect farmacodinamic a fost studiată atât pe loturi de subiecți sănătoși, cât și la bolnavii cu afecțiuni cerebrovasculare. În urma acestor studii s-a demonstrat că efectul vasodilatator cerebral al ACZ, administrată intravenos la subiecți sănătoși în doză de 15 mg/Kg corp, se instalează după 3 minute de la administrare și la 15 minute după administrare i se atribuie o creștere a debitului sanguin cerebral peste 40%, fără modificarea pH-ului sistemic și al presiunii arteriale a oxigenului (PaO_2). Deoarece efectul vasodilatator este prompt față de pătrunderea ACZ în creier se consideră că el se datorește inhibiției AC din eritrocite, prin care se realizează o creștere a $PaCO_2$ cu acidoză locală consecutivă care induce vasodilatație.

Rezultatele altor studii sugerează faptul că efectul ACZ este dependent de timp și apare la 2 minute după administrarea intravenoasă, atinge 80% din efectul maxim la 3 minute și la 10 minute efectul este maxim, persistând în platou mai mult de 30 de minute de la administrare.[7,8,9,10]

CONCLUZII

Acțiunea vasodilatatoare a acetazolamidei este netă la persoanele sănătoase și denotă faptul că hemodinamica cerebrală nu este afectată.

Răspunsul vasodilatator este mai slab la persoanele cu factori de risc pentru ateroscleroză, ceea ce denotă o rezervă circulatorie mai redusă.

Evaluarea răspunsului vasomotor poate facilita identificarea unor subiecți cu risc cerebrovascular și luarea unor măsuri profilactice.

Spre deosebire de CO_2, acetazolamida nu poate aprecia și capacitatea de vasoconstricție, de interes în anumite stări clinice.

BIBLIOGRAFIE

1 Ringelstein EB, Otis SM - *Physiological testing of vasomotor reservee in* Newell D W, Aaslid R - Transcranial Doppler, Raven Press, New York ,1992:83-99

2 Sorteberg W - *Cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow in* Newell D W, Aaslid R - Transcranial Doppler, Raven Press, New York, 1992:59-65

3 Kleiser B, Scholl D, Widder B - *Assessment of cerebrovascular reactivity by Doppler CO_2 and Diamox testing: Wich is the appropriate metod?* Cerebrovasc Dis 1994; 4:134-138

4 Demolis P, Dink YR, Giudicelli JF - *Relatioships between cerebral regional blood flow velocities and volumetric blood flows and their respective reactivities to Acetazolamide;* Stroke, 1996, 27:1835-1839

5 Kleiser B, Scholls, Widder B - *Doppler CO_2 and Diamox test: Decreased Reliability by changes of the Vessel diameter?;* Cerebrovasc Dis 1985, 5:397-401

6 Provinciali L, Ceravolo MG, Minciotti P - *A transcranial Doppler study of vasomotor occlusion,* Cerebrovasc Dis 1993, 3:27-32

7 Kuwabara Y, Ichiya Y, Sasaki M - *Time dependency of the Acetazolamide effect on cerebral hemodinamics in patients with chronic occlusive cerebral arteries;* Stroke, 1995; 26:1825-1829;

8 Kuroda S, Kamiyama H, Abe H, Houkin K - *Acetazolamide test in detecting reduced cerebral perfuzion reserve and predicting long term prognosis inpatients with internal carotid artery occlusion;* Neurosurgery, 1993, 32:912-919

9 Dahl A, Russel D, Rootwelt K et al - *Dose, serum concentration, and time course of the response to Acetozolamide;* Stroke, 1995; 26:2302-2306

10 Widder B, Kleiser B, Krapf H - *Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions;* Stroke, 1994; 25:1963-1967

11 Dallinger S, Bobr B, finde O, Eichler HG - *Effect of acetozolamide on choroidal blood flow;* Stroke 1998; 29:997-1001

12 Hartl WH, Fürst H - *Aplication of transcranial Doppler sonography to evaluate cerebral hemodynamics in carotid artery disease:* Stroke, 1995; 26:2293-2297

13 Kerty E, Nyberg HR, Horven I, Bahhesj - *Doppler study of the ophtalmic artery in patients with carotid occlusive disease;* Acta Neurol Scand, 1995; 92: 173-177

14 Visser GH, Huffelen AC, Wienche GH, Eihelboom BC - *Bilateral Increase in CO_2 reactivity afer unilateral carotid endarterectomy;* Stroke, 1997; 28:899-905

15 Puscas I - *Anhidraza carbonică și modularea proceselor fiziologice și patologice în organisme. Activatorii și inhibitorii enzimei;* 1995 Ed Helicon Timișoara pag 276

16 Dumville J, Panerai RB, Lennard NS et al - *Can cerebrovascular reactivity be assessed without measuring blood pressure in patients with carotid artery disease; Stroke, 1998; 29:968-974*

17 Kooten F, Hoogerbruggen, Naarding N, Koudstaal. PJ - *Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stres ratio* 1993; 24:1129-1132

18 Beamer N, Coull BM, Sexton G - *Fibrinogen and the albumin-globulin ratis in recurrent stroke*; Stroke 1993; 24:1133-1139

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
1925
GEORGE EMIL PALADE

Hipersensibilitatea la adenozină nu este singurul mecanism fiziopatologic în sindromul X

Sorin Micu[1], Constantin Georgescu[1], Ciprian Suciu[2]

Substratul fiziopatologic al sindromului X cardiac nu este încă elucidat pe deplin. Deși general acceptată ipoteza adenozinei ca verigă de bază în lanțul modificărilor de la nivel microvascular, este posibil ca diversele variante de sindrom X să fie urmarea diverselor variante fiziopatologice. În lumina acestei afirmații am selectat 3 pacienți cunoscuți ca având sindrom X dar cu teste farmacologice adenozinice (adenozină, dipiridamol) negative; am comparat acești pacienți cu alții 3, de asemenea cu sindrom X, dar care aveau teste farmacologice adenozinice pozitive. Am încercat de asemenea să stabilim dacă, pe baza rezultatelor testărilor de stress farmacologic, se poate discerne între diferitele variante fiziopatologice de sindrom X.

Cuvinte cheie: sindromul X, teste de stress farmacologic

The pathophysiology of X syndrome is not yet clarified. Even if the adenosine hypothesis is generally accepted, other pathophysiollogical alternatives could exists. We selected 3 patients with X syndrome and negative results after pharmacological stress test (adenosine, dypiridamole); we compared these patients with other 3 patients having X syndrome but positive pharmacologic stress tests. At the same time we tried to answer the question: is it possible to discern through noninvasive tests between different pathophysiologic substrata?

Key words: X syndrome, pharmacologic stress tests

Termenul de *angină microvasculară* propus de Epstein și Cannon se referă la un sindrom distinct al ischemiei miocardice cauzat de un comportament anormal al prearteriolelor coronariene.[1,2,3,4] Kemp a adăugat un nou termen - sindromul X, care în accepțiunea lui Opherk[5] cuprinde un subgrup de pacienți cu angină microvasculară care au angor tipic, test de efort pozitiv electrocardiografic, coronarografie cu aspect normal al coronarelor epicardice și răspuns vasodilatator redus după administrarea de dipiridamol, în absența bolilor cardiace organice.

Mecanismele fiziopatologice implicate în generarea acestui sindrom nu sunt cunoscute pe deplin în prezent. Se acceptă totuși ca anomalie funcțională de bază alterarea rezervei coronariene[1,6,7] cu acumulare compensatorie de adenozină.[1,6,8,9] Posibilele cauze de constricție prearteriolară pot fi: deficitul de producție al EDRF,[8,10,11,12] constricția inadecvată a musculaturii netede vasculare, stimuli vasoconstrictori inadecvați, hiperreactivitate vasculară nespecifică, neuropeptidele Y sau endotelina, anomalii miogenice. Este dovedită prezența hipersimpatotoniei prin creșterea frecvenței cardiace medii pe 24 ore, sporirea contractilității ventriculare, creșterea rapidă a dublului produs la efort, ameliorarea indusă de betablocanți.[13,14] Nu este necesar ca să fie aceleași cauze de vasoconstricție la toți pacienții, evoluția bolii putând fi diferită sub un tablou clinic similar.

În sindromul X sensibilitatea algică la adenozină este sporită comparativ cu persoanele sănătoase sau cu coronarienii tipici.[15] Dipiridamolul produce durere toracică similară cu angorul cotidian la 95% dintre pacienții cu sindrom X iar sensibilitatea sporită a acestora este prezentă chiar la adenozina endogenă.[15,16,17,18]

Existența unor pacienți cu sindrom X a căror testare centrată pe metabolismul adenozinic (adenozină, dipiridamol) este negativă ridică întrebarea în ce măsură alterarea acestui metabolism este implicată la toți pacienții cu sindrom X și dacă bateria de teste farmacologice - ATP, dipiridamol, dobutamină - poate aduce date referitoare la mecanismul fiziopatologic implicat.

[1]Centrul de Cardiologie Târgu - Mureș, Clinica de Cardiologie
[2]Departamentul de Cardiologie Intervențională
Primit la redacție: 12. 01 1998
Adresa pentru corespondență: S Micu, Centrul de Cardiologie Târgu-Mureș, Clinica de Cardiologie

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

MATERIAL ŞI METODĂ

Dintr-un lot de 53 pacienţi diagnosticaţi cu sindrom X în Clinica de Cardiologie din Centrul de Cardiologie Târgu - Mureş am selectat un grup A de 3 pacienţi cu teste adenozinice (adinozintrifosfat, dipiridamol) negative dar cu teste de simpatotonie (efort, dobutamină) pozitive, respectiv un grup B de 3 pacienţi cu teste adenozinice pozitive şi teste de simpatotonie negative.

Anamnestic s-a urmărit prezenţa durerilor toracice, caracterul acestora - tipic, atipic.

Examenul obiectiv a fost cel de rutină.

ECG de repaus 12 derivaţii a fost efectuat la toţi pacienţii, atât de rutină cât şi în criza de angor.

Testul de efort cicloergometric cu trepte de încărcare de câte 25 W şi durata de 2 minute a urmărit atingerea frecvenţei submaximale; pacienţii au fost monitorizaţi clinic, hemodinamic şi ECG-fic monocanal pe toată durata testării, respectiv la 1, 3 , 6, 9, 12 minute postefort, când s-a preferat efectuarea ECG 12 derivaţii la capătul fiecărei trepte de repaus. S-a notat apariţia angorului, reacţia presoare, dublul produs, aspectul ECG. Criteriile de pozitivitate au fost cele clasice: subdenivelare ST tip orizontal/ descendent peste 0,1 mV la 60-80 msec după J la 3 bătăi consecutive asociate cu o linie de bază stabilă, dacă segmentul ST era subdenivelat din start s-a considerat pozitivă subdenivelarea J şi ST60 - ST80 subdenivelat adiţional cu peste 0,1 mV. Pacienţii nu au mâncat, nu au consumat băuturi cu cofeină şi nu au fumat cel puţin 10 ore înaintea testului.

Testarea la dipiridamol a necesitat excluderea alimentelor sau drogurilor cu metilxantine cu cel puţin 12 ore înainte. După obţinerea unei ECG de repaus şi evaluarea statusului hemodinamic, cu monitorizare ECG, clinică şi TA s-a trecut la administrarea dipiridamolului (fiole Dipiridamol cu 10 mg substanţă activă) 0,56 mg/kg corp timp de 4 minute, urmate de alte 4 minute de pauză. Dacă nu au apărut modificări clinice şi ECG de pozitivitate s-a trecut la administrarea încă a unei doze de 0,28 mg/kg corp în 2 minute. S-a monitorizat prin ECG 12 derivaţii la 2 minute interval, concomitent cu cea a TA, urmărindu-se criteriile de pozitivitate: subdenivelarea ST orizontală/descendentă de peste 0,1 mV la 80 msec după J în cel puţin 2 derivaţii ECG.[19,20] Protocolul necesită aminofilină şi nitroglicerină injectabile la îndemână.

Testarea la adenozină este asemănătoare tehnic cu precedenta, dar s-a utilizat un protocol prescurtat de administrare a adenozinei (fiole de Adenozintrifosfat cu 10 mg substanţă activă). Pregătirea pacientului s-a făcut în acelaşi mod dar s-au administrat 10 mg ATP bolus (cca 130 micrograme/kg corp) i.v., cu urmărirea clinică şi ECG monitor şi 12 derivaţii în următoarele 20-50 secunde. Criteriile de pozitivitate au fost subdenivelarea ST cu aceleaşi caracteristici.

Testarea la dobutamină a necesitat întreruperea tuturor drogurilor antianginoase cu 24 ore înainte, monitorizare ECG monocanal permanentă, 12 derivaţii la fiecare 5 minute şi TA la 2 minute. Protocolul de administrare a constat în trepte de câte 5 minute de 5-10-15-20 micrograme/kg corp dobutamină (Dobujet 250 mg/flacon în 250 ml glucoză administrate cu ajutorul unui infuziomat). Criteriile de terminare a testării au inclus, pe lângă cele de pozitivitate ECG - subdenivelare ST tip orizontal/descendent similară cu cea menţionată la testul de efort - HTA severă (TA sistolică peste 220 mmHg, TA diastolică peste 120 mmHg), aritmii ventriculare majore, frecvenţa cardiacă submaximală.

Tuturor pacienţilor li s-a practicat coronarografia, alături de cateterismul cardiac şi angiocardiografia (Departamentul de Cardiologie Intervenţională Centrul de Cardiologie Târgu - Mureş), precum şi investigaţiile de rutină în diagnosticarea sindromului X: ecocardiografia, radiografia toracică, datele de laborator uzuale şi centrate pe decelarea vasculitelor/coronaritelor, testele de vasospasm coronarian.

REZULTATE

Din lotul de 53 pacienţi cu sindrom X s-au selectat un grup A, respectiv un grup B de câte 3 pacienţi, în funcţie de comportamentul la testele adenozinice, respectiv simpatotonice.

Grupul A cuprinde 3 paciente, fără factori de risc coronarian, cu vârste de 26, 36 şi 44 ani, ale căror cauze au fost predominent dispneea, fatigabilitatea, astenia şi doar într-un caz durerea toracică atipică. Examenul obiectiv a fost în limite normale. ECG de repaus a fost normal la 1 caz, cu ischemie anterioară la 1 caz şi ischemie-leziune anterioară la 1 caz. Testul de efort a fost pozitiv ECG în toate cele 3 cazuri, fără a nota comportamente hemodinamice aparte (Tabelul I). Testările farmacologice au fost pozitive la dobutamină dar negative la dipiridamol şi adenozină în toate cele 3 cazuri. Testul la rece a notat modificări nespecifice de fază terminală la 1 caz.

Tabelul I. Grupul A

Pacient	Acuze	ECG repaus	ECG efort	Factori de risc	Coronarografia
1. OD, 26	D, P, F	isch ant	pozitiv	fără	normală
2. CL, 44	P, A, F	normală	pozitiv	stress	normală
3. TV, 36	Dt, D, P	isch ant	pozitiv	fără	normală

Dt = durere toracică, P = palpitaţii, A = astenie, F = fatigabilitate

Grupul B cuprinde 3 paciente, fără factori de risc coronarian, cu vârste de 25, 38 și 46 de ani, ale căror acuze au înscris predomient dureri toracice atipice la 2 cazuri și tipice la 1 caz, cu totul izolat palpitații, anxietate. Examenul obiectiv a furnizat date în limitele normalului. ECG de repaus a arătat aspect normal la 1 caz, ischemie-leziune latero-inferioară la 1 caz și ischemie-leziune anterioară extinsă la 1 caz. Testul de efort a fost pozitiv ECG la 2 cazuri, respectiv traseul s-a pseudonormalizat la 1 caz, fără comportamente hemodinamice particulare. Testările farmacologice au fost pozitive la adenozină și dipiridamol, respectiv negative la dobutamină în toate cele 3 cazuri. Testul la rece a fost negativ în toate cele 3 cazuri.

Tabelul II. Grupul B

Pacient	Acuze	ECG repaus	ECG efort	Factori de risc	Coronarografia
1. CM, 25	Dt, P	isch lat și inf	pseudo-norm	obezitate	normală
2. CL, 38	Dt	isch lat și ant	pozitiv	fără	normală
3. US, 46	Dt	isch ant	pozitiv	HTA, obezitate	normală

Pacientele ambelor grupuri A și B au prezentat aspect normal al coronarelor mari la coronarografie, funcție ventriculară normală angiografic, datele examinărilor ecocardiografice, radiologice, de laborator în limite normale.

DISCUȚII

Studiul nostru prezintă 6 paciente cu sindrom X care au însă comportamente diferite la testarea farmacologică. Diagnosticul de sindrom X a fost stabilit pe baza pozitivității testului de efort ECG-fic și a coronarelor normale angiografic. Aspectul ECG de repaus nu prezintă pondere majoră în stabilirea diagnosticului, cunoscută fiind atât mobilitatea modificărilor de fază terminală la această categorie de pacienți cât și procentul ridicat de cazuri cu ECG de repaus normal.[21,22,23]

Comportamentul ECG la testările farmacologice furnizează argumente pentru împărțirea celor 6 pacienți în două grupuri: A - cu testare la adenozină și dipiridamol negative, respectiv la dobutamină pozitivă și B - cu testare la adenozină și dipiridamol pozitive, respectiv la dobutamină negativă. Criteriile clinice de pozitivitate (apariția durerii toracice) au fost ignorate, cunoscută fiind capacitatea adenozinei, dar și a dipiridamolului, de a induce durere toracică chiar la persoane sănătoase.

Legăturile dintre adenozină și sindromul X sunt deja bine stabilite de către majoritatea autorilor cu studii în domeniu. Administrarea acesteia produce la pacienții cu sindrom X, alături de durere toracică intensă, modificări remarcabile ale fazei terminale ECG.[24] Sensibilitatea la adenozină a acestor pacienți este sporită.[16] Creșterea locală a cantităților de adenozină produce suficientă coronarodilatație pentru a evita ischemia dar generează durere.

Testarea la dobutamină, deși mai fiziologică decât cea la dipiridamol, poate să nu producă suficientă ischemie pentru a genera modificări ECG de fază terminală.[20]

Din aceste motive pare pertinent ca pacienții cu sindrom X să aibă rezultate pozitive la testarea cu adenozină/dipiridamol (mecanismul de acțiune al dipiridamolului fiind în aceste situații superpozabil cu cel al adenozinei) și rezultate variabile la testarea la dobutamină (sensibilitatea în decelarea ischemiei miocardice este de 30% la testarea dobutamină - ECG).

Deși comparabile în ceea ce privește celelalte caracteristici (absența factorilor de risc coronarian, vârsta, ECG de repaus, ECG de efort, coronarografia, funcția ventriculară, datele ecocardiografice, de laborator, etc.), pacientele celor două grupuri A și B se deosebesc după răspunsul la stressul farmacologic. În timp ce grupul B prezintă rezultatele așteptate-pozitivitate la testările de tip adenozinic și posibilă negativitate la dobutamină, grupul A surprinde prin negativitate la testarea adenozinică și pozitivitate la cea dobutaminică, în contextul amintitelor și recunoscutelor implicații ale adenozinei în generarea acestui sindrom. De asemenea, grupul B acuză mai frecvent dureri toracice (atipice, tipice) la toate cele 3 paciente, pe când grupul A nu le menționează decât la 1 caz; a se nota că principalul mesager algogen este adenozina iar administrarea sa produce angor comparabil cu cel anamnestic la pacienții cu sindrom X.[25]

Cele menționate duc la concluzia că dacă în ceea ce privește grupul B, mecanismul adenozinic este cert implicat, nu același lucru se poate afirma despre grupul A. La cei din urmă se pare că substratul fiziopatologic ar fi hipersimpatotonia, recunoscută ca posibilă cauză de alterare funcțională a microcirculației coronariene. Aceasta ar contrazice aparent generala implicație a metabolismului adenozinic alterat și ar putea duce la concluzia că bateria de teste farmacologice ar putea folosi la decelarea sau cel puțin suspicionarea variantei fiziopatologice. Implicațiile diagnostice și terapeutice sunt evidente.

Situația apare întru totul altă lumină dacă menționăm că pentru a demonstra hiper-

simpatotonia ar fi necesare analiza spectrală şi nonspectrală a variabilităţii frecvenţei cardiace (luând în discuţie parametri ca media RR, media RR activitate/somn, deviaţia standard, pNN 6%), prelungirea intervalului QT, profilul circadian al componentelor spectrale de variabilitate a ratei cardiace.[16,21,26,27]

La acestea se adaugă observaţia că o parte din pacienţilor pot fi mai puţin responsivi la dipiridamol sau adenozină,[19,22] ceea ce face necesară aprecierea răspunsului la aceste droguri cu Doppler transesofagian/intracoronarian, ultrasunete intravasculare,[28,29] scintigrafie miocardică,[30,31,32,33,34] PET.[35]

Din aceste motive aprecierea testărilor farmacologice prin ECG nu pare suficientă pentru aprecierea participării adenozinei la alterarea fiziopatologică şi nici nu se pot emite păreri pertinente cu privire la prezenţa sau nu a hipersimpatotoniei. Negativitatea testărilor farmacologice apreciate clinic şi ECG nu este suficient pentru excluderea diagnosticului de sindrom X şi nici pentru stabilirea variantei fiziopatologice.

BIBLIOGRAFIE

1. Cannon R O 3rd, Camici P G, Epstein S E - *Pathophysiological dillema of syndrome X.* Circulation, 1992; 85 3:883-892
2. Cannon R O 3rd - *Microvascular angina. Cardiovascular investigations regarding pathophysiology and management.* Med Clin North Am, 1991; 75, 5:1097-1118
3. Cannon R O 3rd, Schenke W H, Quyyumi A et al - *Comparison of exercise testing with studies of coronary flow reserve in patients with microvascular angina.* Circulation, 1991; 83 (suppl III):77 - 81
4. Epstein S E, Cannon R O, Bonow R O - *Exercise testing in patients with microvascular angina.* Circulation, 1991; 83 (suppl III):73-76
5. Opherk D - *Four-year follow-up study in patients with angina pectors and normal coronary angiograms (Syndrome X).* Circulation, 1989; 80:6
6. Abinader E G - *Cardiac syndrome X.* J Am Coll Cardiol, 1995; 26:1562-1563
7. Alpert M A - *The continuing commdrum of syndrome X: further evidence of heterogeneity.* J Am Coll Cardiol, 1995; 25:1318-1320
8. Maseri A, Crea F, Kaski J C, Crake T - *Mechanisms of anina pectors in Syndrome X.* JACC, 1991; 17:499-506
9. Inobe Y, Kugiyama K, Morita E et al - *Role of adenosine in pathogenesis of syndrome X. Assessment with coronary hemodinamic measurements and thallium - 201 myocardial single-photon emission computed tomography.* J Am Coll Cardiol, 1996; 28: 890-896
10. Cianflone D, Lanza G A, Finocchiaro M L et al - *Mechanisms of coronary microvascular dysfunction.* Cardiologia, 1993; 38, suppl 1:149-155
11. Decoulx E - *Les facteurs vasoactifs de l'endothelium vasculaire.* Sem Hop Paris, 1991; 67:318-322
12. Egashira K - *Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms.* N Engl J Med, 1993; 328:23
13. Camici P G, Marracinni P, Gistri R et al - *Adrenergically mediated coronary vasoconstriction in patients with syndrome X.* Cardiovasc Drugs Ther, 1994; 8:221-226
14. Frobert O, Molgaard H, Botker H E, Bagger J P - *Autonomic balance in patients with angina and a normal coronary angiogram.* Eur Heart J, 1995; 16:1356-1360
15. Sylven C - *Mechanisms of pain in angina pectoris. A Critical review of the adenosine hypotesis.* Cardiovasc Drugs Ther, 1993; 7:745-759
16. Cannon R O 3rd, Quyyumi A A, Schenke W H et al - *Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries.* J Am Coll Cardiol, 1990; 16:1359-1366
17. Cannon R O 3rd - *The sensitive heart. A syndrome of abnormal cardiac pain perception.* JAMA, 1995; 273:883-887
18. Chauhan A - *Abnormal cardiac pain perception in syndrome X.* J Am Coll Cardiol, 1994; 24:2:329-335
19. Nitemberg A, Antony I - *Coronary vascular reserve in humans: a critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results.* Eur Heart J, 1995; 16 (Suppl I) 7:21
20. Zdrenghea D - *Testarea de stress în cardiopatia ischemică.* Ed Sincron 1992
21. Rosen S D, Dritsas A, Bourdillon P J, Camici P G - *Analysis of the electrocardiographic QT interval in patients with Syndrome X.* Am J Cardiol, 1994; 73:971-972
22. Rosen S D, Uren N G, Kaski J C et al - *Coronary vasodilator reserve, pain perception and sex in patients with syndrome X.* Circulation, 1994; 90:50-60
23. Montorsi P, Tabbiocchi F, Loaldi A et al - *Coronary adrenergic hyperreactivity in patients with syndrome X and abnormal electrocardiogram at rest.* Am J Cardiol, 1991; 68:1698-1703
24. Michel C, Lisbona R, Derbekvan V et al - *Report of a patient with syndrome X due to excessive adenosine effect: myocardial migraine without myocardial ischemnia.* Can J Cardiol, 1995; 11:339-344
25. Lagerquist B, Sylven C, Waldenstrom A - *Lower threshold for adenosine - induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms.* Br Heart J, 1992; 68:282-285
26. Rosano G M C. Ponikowski P, Adamopoulos S et al - *Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X.* Am J Cardiol, 1994; 73:1174-1179
27. Ponikowski P, Rosano G M C, Amadi A A et al - *Transient autonomic dysfunction precedes ST - segment depression in patiets with syndrome X.* Am J Cardiol, 1996; 77:942-947
28. Picano E, Lucarini A K, Lattanzi E et al - *Present application, practical aspects and future issues on dipyridamole echocardiography.* Circulation, 1991; 83 (suppl III): 111-115
29. Erbel R, Ge J, George G - *Intravascular ultrasonography in coronary heart disease. Current aspects in the pathogenesis.* Dtshc Med Wochenschr, 1995; 120:847-854
30. Gupta NC - *Adenosine in myocardial perfusion imaging using positron emission tomography.* Am Hearth J, 1991; 122
31. Galassi A R, Crea F, Iaranjo L et al - *Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease.* Am J Cardiol, 1993; 72:134-139

32. Palleschi L, Gianni W, De Vicentis G et al - *Dipyridamole technetium - 99 m sestamibi imaging in the diagnosis os syndrome X.* Angiology, 1996; 47:369-373
33. Rosano G M C, Peters M S, Kaski J C et al - *Abnormal uptake and washout of thallium - 201 in patiensts with syndrome x and normal - apperaring scans.* Am J Cardiol, 1995; 75: 400-402
34. Matsumura K, Nakase E, Serizawa T et al - *Assessment of coronary hemodinamics and myocardial perfusion in patients with syndrome X by digital substraction angiography and 201 - Th myocardial scintigraphy.* Kokyu to Juncan, 1992; 40:805-812
35. de Silva R, Camici P G - *Role of positron emission tomography in the investigation of human coronary circulatory function.* Cardiovasc Res; 1994; 28:1595-1612

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Situs inversus total cu comunicare minimă interatrială și sindrom X

Sorin Micu[1], Constantin Georgescu[1], Ciprian Suciu[2]

Bolnava OD, în vârstă de 26 de ani, cunoscută cu situs inversus total, este spitalizată pentru o evaluare de rutină în contextul menționat. Aspectul electrocardiografic de repaus prezintă însă modificări ST-T care sugerează ischemie miocardică. Testul de efort cicloergometric demonstrează ischemia miocardică de efort silențioasă. Investigațiile invazive demonstrează coronare normale angiografic și o comunicare interatrială minimă, fără șunt oximetric. Negativitatea testului la ergonovină exclude spasmul coronarian. Ca urmare se ridică suspiciunea sindromului X, sprijinită de rezultatele testelor de stress farmacologic.

Cuvinte cheie: sindrom X, situs inversus

OD, 26 years old, with total situs inversus, was hospitalized for a routine examination. Rest ECG, X-ray, echocardiography, abdominal echography confirm the situs inversus with no other pathologic findings. The corrected rest ECG show ST-T changes suggesting myocardial ischemia. Coronarography detects normal coronary arteries and minimal interatrial communication, without oxymetric shunt. Ergonovine test exclude coronary spasm. Based on the above dates we propose an X syndrome, associated with situs inversus. The pharmacologic stress test confirms the diagnosis.

Key words: X syndrome, situs inversus

Prezentăm un caz clinic ce însumează două entități nosologice mai puțin familiare medicului clinician, prima dintre acestea prin raritatea prezenței sale în practică, iar cealaltă prin misterele de care se înconjoară încă. Dacă în ceea ce privește situsul invers total noutățile absolute nu mai au cum să abunde, nu același lucru se poate afirma despre sindromul X. Deși existența sa este bănuită de suficient timp (Osler folosea încă în 1897 termenul de pseudoangină pentru disconfortul toracic prelungit, inconstant, nelegat de efort - angorul atipic de mai târziu - la femei fără cardiopatie asociată și cu prognostic bun)[1], doar în 1967 Likoff, respectiv Kemp, reiau discuția cazurilor cu ischemie miocardică și coronare normale angiografic. 1973 este anul de naștere al termenului de sindrom X iar „nașul de botez" este tot Kemp, care a preferat acest termen pentru a sublinia etiologia incertă a durerii toracice. Insolitul termen s-a încetățenit în lumea medicală în ciuda faptului că nici până în prezent nu există o definiție general acceptată.[2] I.a aceasta se adaugă confuzia stârnită de descrierea sindromului X metabolic Reaven (sindromul celor 5 H).[3]

Bolnava OD, în vârstă de 26 de ani, cunoscută cu situs inversus total, este spitalizată în Clinica de Cardiologie din Centrul de Cardiologie Târgu-Mureș pentru o evaluare de rutină, datorită apariției în contextul menționat, în ultimii 2-3 ani, a unor acuze nespecifice: astenie, fatigabilitate, dispnee de efort, toate acestea capricioase, inconstante și variabile.

Cu excepția situsului invers total, antecedentele pacientei nu prezentau nimic deosebit. Pacienta era nefumătoare și nu uzase de contraceptive orale.

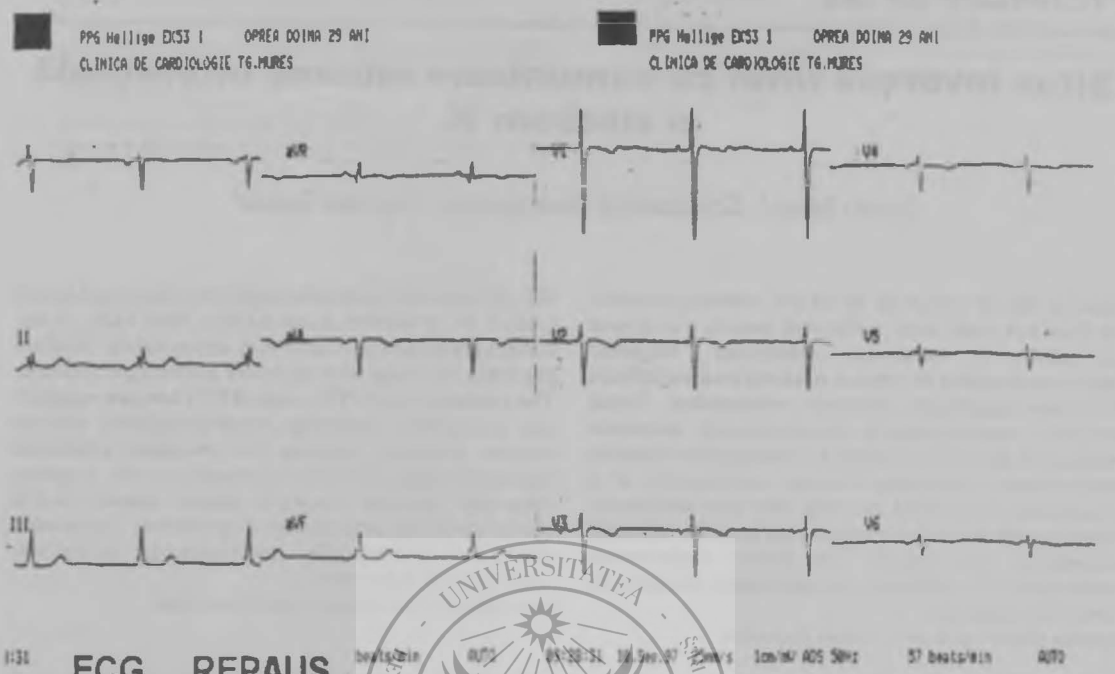
Examenul obiectiv a relevat elemente ale situsului invers total, fără modificări patologice. Curba termică s-a dovedit a fi în domeniul de afebrilitate iar valorile tensiunii arteriale au fost normale.

Datele de laborator de rutină erau de asemenea în limite normale.

Efectuarea ECG de repaus corectat decelează modificări ale undei T în derivațiile VI-4, D1, a VL. Modificările menționate au fost variabile în evoluție, apărând și dispărând fără corespondent clinic (Figura 1).

Testul de efort cicloergometric, cu trepte de încărcare de câte 25 W cu durata de câte 2 minute, aduce pacienta la frecvența submaximală după 2 minute la treapta a III-a (75 W); clinic fără a prezenta acuze, iar hemodinamic în limite

[1]Centrul de Cardiologie, Târgu - Mureș, Clinica de Cardiologie
[2]Departamentul de Cardiologie Intervențională
Primit la redacție 12 01 1998
Adresa pentru corespondență: S Micu, Centrul de Cardiologie Târgu - Mureș, Clinica de Cardiologie


PPG Hellige EK53 I OPREA DOINA 29 AN!
CLINICA DE CARDIOLOGIE TG.MURES
PPG Hellige EK53 I OPREA DOINA 29 AN!
CLINICA DE CARDIOLOGIE TG.MURES
ECG REPAUS

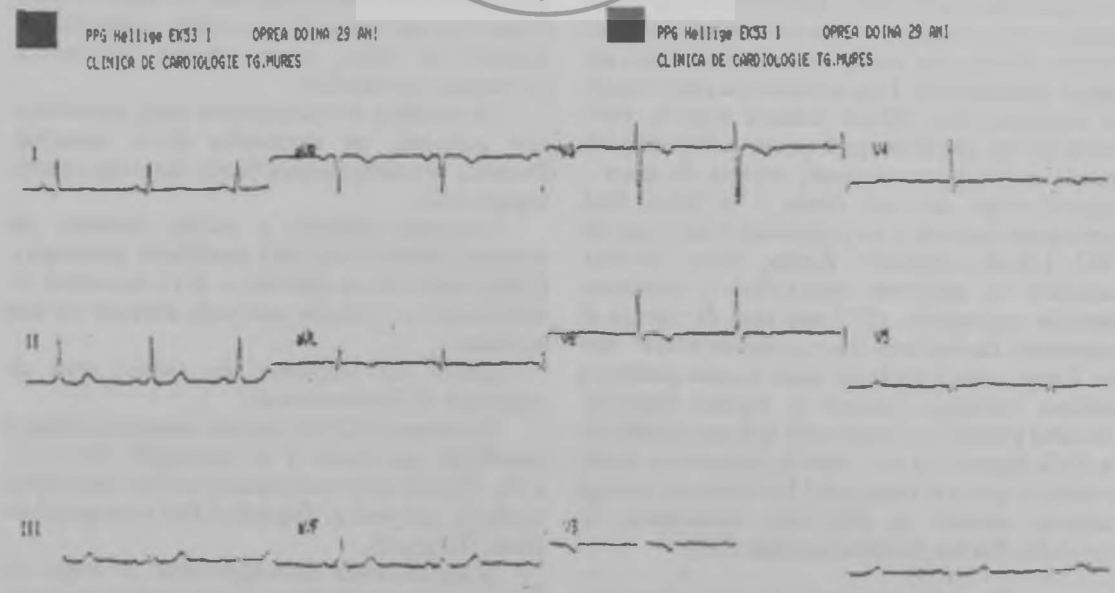
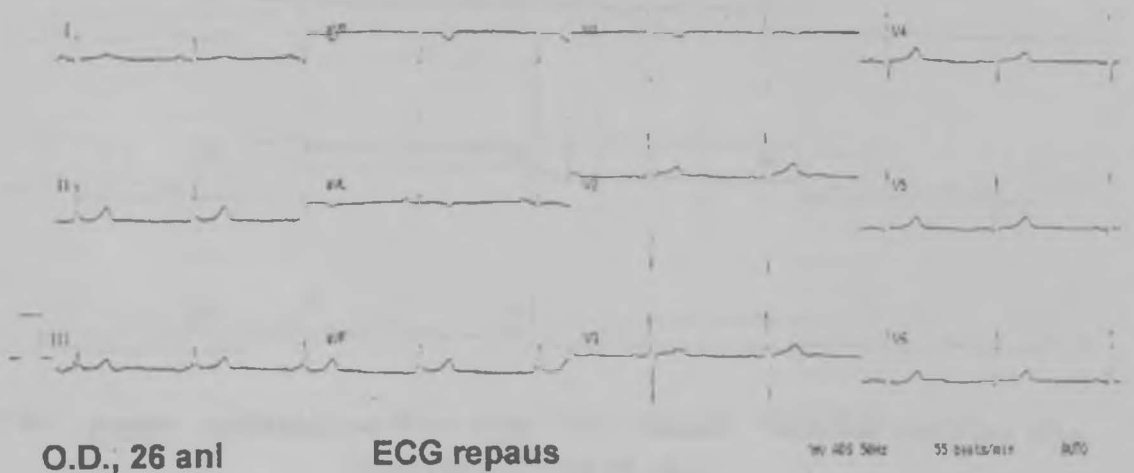

ECG REPAUS CORECTAT
PPG Hellige EK53 I OPREA DOINA 29 AN!
CLINICA DE CARDIOLOGIE TG.MURES
PPG Hellige EK53 I OPREA DOINA 29 AN!
CLINICA DE CARDIOLOGIE TG.MURES

Figura 1

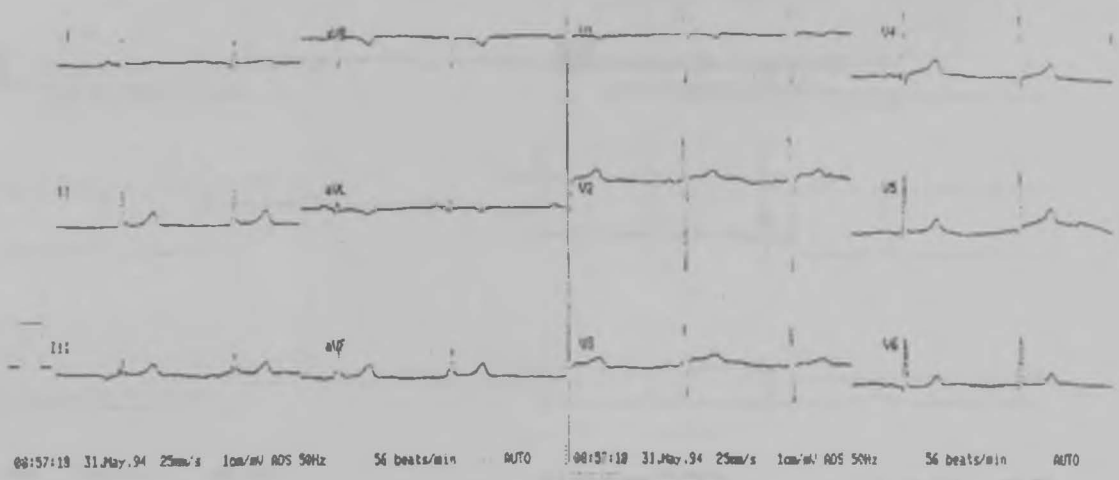


O.D., 26 ani ECG repaus

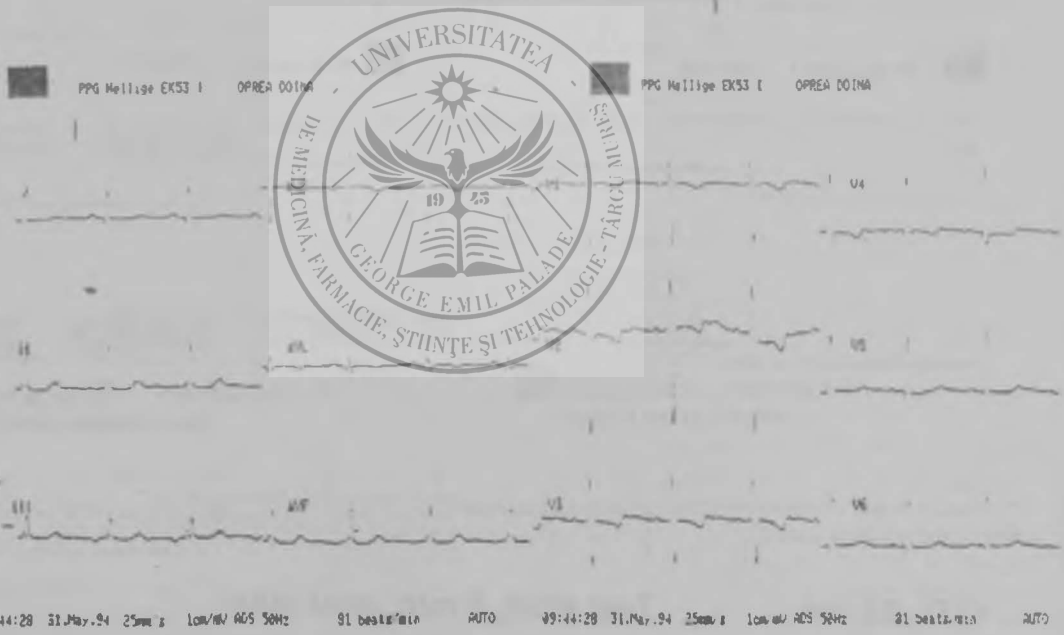
O.D., 26 ani Test efort, 9 min. post efort

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ GEORGE EMIL PALADE 19 25

Figura 2



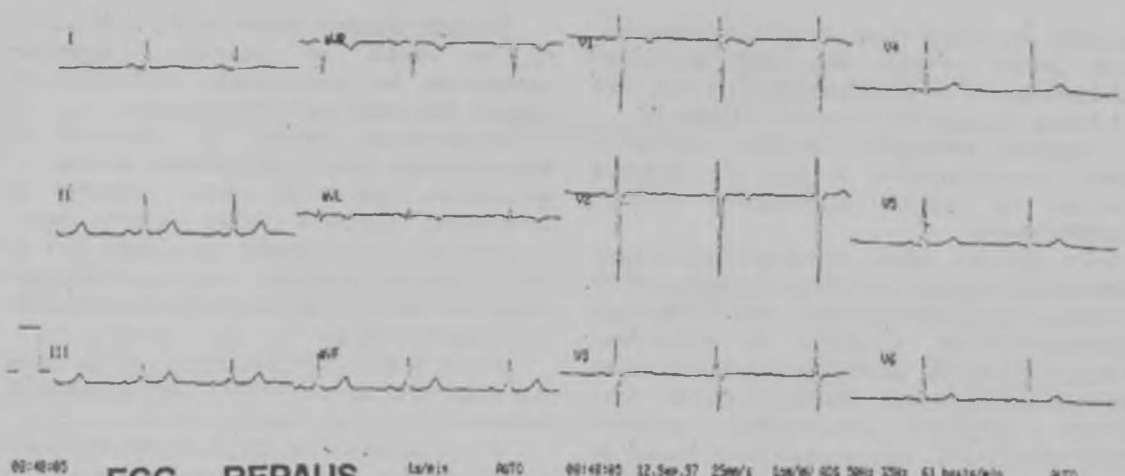
O.D., 26 ani . ECG de repaus.

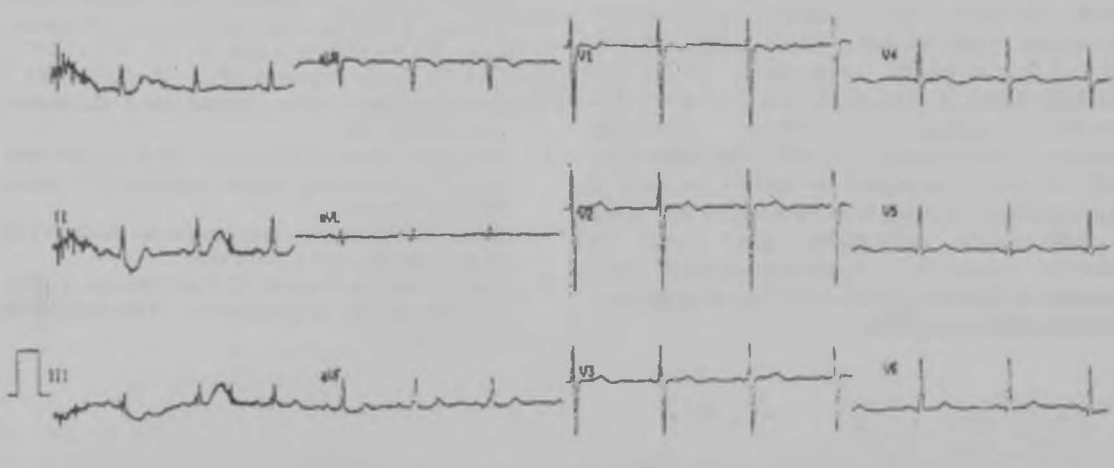


UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

O.D., 26 ani . ECG - test la Dobutamină - treapta 2.

Figura 3





UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

Figura 4

normale. În schimb aspectul electrocardiografic pleda pentru ischemia miocardică silențioasă: subdenivelare ST de tip descendent-orizontal circa 1-1,5 mm, cu negativitatea undei T (Figura 2).

Aspectul radiografiei toracice precum și datele ecocardiografice au fost de asemenea normale, cu excepția modificărilor inerente situsului invers.

În situația astfel conturată s-a impus necesitatea investigațiilor invazive. Acestea au fost efectuate în Departamentul de Cardiologie Intervențională al Centrului de Cardiologie Târgu - Mureș iar rezultatele au notat: sistem coronarian dominant drept, coronare fără leziuni evidente angiografic, cinetică ventriculară bună, valve competente, fracția de ejecție determinată angiografic 0,66, presiuni și rezistențe normale, ventriculi eficienți, comunicare interatrială demonstrată prin traiectul sondei, fără șunt decelabil oximetric.

Devenea astfel necesară aprecierea tendinței la spasm coronarian în cazul dat. Testele presor la rece, respectiv hiperventilator, au fost urmate de modificări ECG nespecifice ale fazei terminale. (Figura 3).

Testul la ergonovină, aplicat după protocolul Universității Standford[4], a fost negativ.

Reevaluarea datelor de laborator prin prisma eventualei afecțiuni de tip arteritic (coronaritic) nu a dus la nici un rezultat.

Singura ipoteză plauzibilă rămânea sindromul X, ca explicând ansamblul clinic și paraclinic dat. Testările de stress farmacologic au fost urmate de pozitivitate la dobutamină, nespecificitate la dipiridamol și negativitate la adenozină (Figura 4).

S-a considerat astfel că lipsa factorilor de risc coronarian, sexul feminin, vârsta tânără, acuzele nespecifice, ischemia miocardică de repaus variabilă, testul de efort ECG pozitiv, coronarele normale angiografic, absența spasmului coronarian demonstrabil, modificările nespecifice ECG de fază terminală la testele la rece și hiperventilație, pozitivitatea stressului farmacologic la dobutamină, nedecelarea altor cauze de ischemie miocardică nonaterosclerotică sunt elemente suficiente pentru stabilirea diagnosticului de sindrom X cardiac.

Prezența situsului invers total s-a dovedit a nu se asocia cu anomalii congenitale coronariene, iar comunicarea interatrială era minimă, fără implicații hemodinamice.

Negativitatea testului la adenozină și nespecificitatea celui la dipiridamol, asociate cu pozitivitatea celor de efort, respectiv la dobutamină, pledează pentru varianta hipersimpatotonă a sindromului; în aceeași linie se înscriu absența durerilor toracice, modificările nespecifice ale fazei terminale ECG la testările la rece și hiperventilație.[5]

Atât acuzele, cât și modificările ECG, nu au fost controlate de tratamentul medicamentos cu metilxantine și antagoniști de calciu.

Se pot menționa ca lipsuri absența dozărilor de acid lactic din situsul coronar (determinare nu neapărat relevantă în cazul sindromului X, în care prezența ischemiei miocardice generatoare de cantități de acid lactic decelabile este discutabilă), absența scintigrafiilor miocardice de repaus/efort/stress farmacologic, absența evaluării rezervei coronariene cu ajutorul Doppler-ului intracoronarian, absența tomografiei cu emisie de pozitroni bazale/stress farmacologic.

Asocierea neobișnuită a situsului invers total cu comunicarea interatrială minimă și cu sindrom X vine să pledeze încă o dată, chiar în forma indirectă menționată, pentru existența reală a unei entități ce are ca substrat alterarea funcțională microvasculară coronariană care se poate manifesta în cele mai surprinzătoare contexte.

BIBLIOGRAFIA

1. Bargheer R, Trappe H J, Weinzlaff P, Lichtlen PR - *Langzeitverlauf von Patienten mit Angina pectoris ahnlichen Brustschmerzen und normalen Koronarangiogram.* Z Kardiol, 1993; 82:8-16
2. Cannon RO, Camici PG, Epstein ES - *Pathophysiollogical dillema of syndrome X.* Circulation, 1992; 85:3:883-892
3. Botker HE, Moller N, Ovesen O et al - *Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X).* Lancet, 1993; 342:136-140
4. Hurst JW - *The heart, arteries and veins.* McGraw Hill Book Company, sixth edition 1986
5. Alexopoulos D, Olympios C, Christodolou J - *Hyperventilation test in syndrome X.* Angiology, 1996; 47:131-137

Recenzie

În Editura Academiei Române a apărut volumul **MEDIASTINUL. BAZE MORFOLOGICE - PRACTICI MEDICO-CHIRURGICALE** sub redacția distinsului senior al anatomiei toracelui, Conf. Dr. Leonid Bejan de la Universi-tatea de Medicină și Farmacie din Timișoara, Clinica I Chirurgicală, Spitalul Clinic Municipal de Urgență.

Colectivul de autori cuprinde nume prestigioase din mai multe clinici și specialități medico-chirurgicale: Conf. dr. Leonid Bejan, Prof. dr. Virgil Ene, Prof. dr. Vasile Fufezan, Prof. dr. Mihai-Romeo Gălești, dr. Vasile Luță, dr. Eugen Lazăr, Prof. dr. Ioan Marin, Prof. dr. Traian Oancea, Prof. dr. Ilie Pavelescu, dr. Octavian Istinie-Rada, dr. Emilia Raufeissen-Bejan.

Lucrarea este structurată în trei părți:

Partea I- Bazele anatomice ale mediastinului cu referire la pereții mediastinului, sistematizarea mediastinului și a țesutului conjunctiv al mediastinului, sistematizarea țesutului conjunctiv mediastinal pe compartimente, vascularizația organelor mediastinale, inervația organelor mediastinale, sistemul limfo-nodular al mediastinului și sistematizarea conținutului mediastinal pe etaje.

Partea a II-a- Radioanatomia mediastinului cuprinde următoarele capitole: substratul radioanatomic al liniilor și benzilor mediastinale, radioanatomia mediastinului studiată pe etaje din incidență sagitală, radioanatomia mediastinului studiată pe etaje, din incidențele laterală și oblice, radioanatomia mediastinului studiată prin tomografie axială.

Partea a III-a - Studiul anatomo-chirurgical al medistinului tratează următoarele subiecte: căile de acces în chirurgia mediastinului, anatomia chirurgicală a toracelui excavat, bazele anatomice ale bronhoscopiei, bazele anatomice ale intervențiilor de la baza gâtului, bazele anatomice ale intervențiilor din compartimentul mediastinal anterior, bazele anatomice ale intervențiilor din compartimentul mediastinal mijlociu, bazele anatomice ale intervențiilor din compartimentul mediastinal posterior, anatomia chirurgicală a canalului toracic.

Imagistica cărții este deosebit de bogată, de o acuratețe anatomică și chirurgicală ce caracterizează cărțile Domnului Conf. dr. Leonida Bejan.

Planșele sunt în parte preluate din autorii consacrați, dar și din studiile morfologice efectuate de autor de-a lungul a 30 de ani, bazate pe o tehnică personală de impregnare a preparatelor.

Noțiunile de anatomie sunt strâns legate de tehnicile chirurgicale ale capitolului respectiv.

Volumul trebuie să se găsească în biblioteca oricărui anatomist, chirurg, pneumoftiziolog, explorationist, radiolog, cardiolog.

Conf.dr.Alexandru Boțianu

Efectele acute ale expunerii controlate la noxe azotate inhalative asupra parametrilor spirometrici și reactivității bronșice

Dumitru Moldovan, Vass János-Róbert

În ultimele două decenii indicatorii de poluare atmosferică au virat de la compușii de sulf la oxidanții fotochimici (NO_2 și O_3). Una dintre sursele importante de compuși de azot emanați în atmosferă este industria de îngrășăminte azotate. Scopul acestui studiu a fost de a aprecia modificările funcțiilor respiratorii și a reactivității bronșice nespecifice induse de expunerea la amestecuri de NO_2, NH_3, HNO_3, Si_2F_4 și pulberi la muncitori sănătoși. Am comparat valorile bazale spirometrice și ale PC_{20} la histamină a 41 bărbați muncitori voluntari sănătoși cu cele înregistrate după expunere la noxele prezente în atmosfera locului de muncă. Concentrația gazelor a fost determinată la fiecare expunere. După două expuneri de câte o oră parametrii spirometrici nu au suferit modificări semnificative statistic. În comparație cu valorile de referință, PC_{20} a crescut după expunere la 6 subiecți (16,2%) și a scăzut la 22 (59,4%). PC_{20} s-a dublat la 1 pacient (2,7%) și a scăzut la cel puțin 50% la 8 (21,6%). Media PC_{20} și abaterea medie standard determinate în condiții bazale a fost 12,47 ± 5,43, iar după expunere 9,98 ± 5,75 mg/ml histamină, diferența fiind statistic semnificativă (p = 0,0010). În concluzie, expunerea de scurtă durată la noxe inhalative azotate sub concentrația maximă admisă (CMA) nu modifică parametrii curbei flux-volum a subiecților sănătoși. Reactivitatea bronșică are o tendință de creștere evidentă statistic, dar cu semnificație clinică incertă.

Cuvinte cheie: poluare, compuși industriali de azot, provocare bronșică, reactivitate bronșică

In the last two decades the pollution indicators have changed from sulfur compounds to photochemical oxidants (NO_2 and O_3). An important source of nitrogen byproducts in the atmosphere is the fertilizer industry. The aim of this study was to assess the effect of exposure to combination of NO_2, NH_3, HNO_3, Si_2F_4 and particles on lung function and non-specific bronchial reactivity in healthy workers. Lung function and PC_{20} to histamine recorded after a wash-out period in 41 healthy male workers were compared with values recorded after two exposure periods of one hour each to real work pollutants in a fertilizer plant. Pollutants were measured on each exposure hour. Lung function did not change significantly. Compared with wash-out values, PC_{20} increased after exposure in 6 subjects (16,2%), and decreased in 22 (59,4%). PC_{20} doubled in 1 pacient (2,7%) and decreased with at least 50% in 8 (21,6%). Mean PC_{20} and mean standard deviation were 12,47 ± 5,43 after wash-out period, and 9,98 ± 5,75 mg/ml histamine after exposure to pollutants (p = 0,0010). We conclude that short term exposure to nitrogen industrial byproducts under Maximum Allowable Concentration (MAC) values do not result in changes of flow-volume curve parameters in healthy workers. Bronchial reactivity was statistically higher after exposure, but its clinical significance was uncertain.

***Key words**: air pollution, nitrogen byproducts, bronchial challenge, bronchial reactivity*

Exploatarea intensivă a surselor nereciclabile de energie a dus la creșterea îngrijorării publice asupra efectelor poluării. Poluarea atmosferică reprezintă una dintre preocupările prioritare ale agențiilor de mediu naționale și internaționale. În ultimele decenii profilul poluanților s-a modificat de la SO_2, CO_2, CO la predominența oxizilor de azot (NOx) și ozonului.[1,2,3,4,5] Industria de îngrășăminte chimice azotate, cu o producție mondială de peste 10 milioane tone pe an, reprezintă una dintre sursele de poluare atmosferică cu compuși azotați (NOx, acid azotic, amoniac și pulberi).[6,7] Numai în România sunt în funcțiune patru combinate de îngrășăminte chimice. Studii cu privire la acțiunea poluării în fostele țări comuniste sunt așteptate cu interes.[8]

Emisiile efluenților gazoși și lichizi ai Combinatului chimic AZOMUREȘ, situat în imediata vecinătate a orașului Târgu-Mureș, au suscitat o lungă serie de preocupări cu privire la posibila acțiune asupra sănătății populației. Efectul acut al acestora asupra funcțiilor

Clinica Medicală 3, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție: 19.10 1998
Adresa pentru corespondență: Dumitru Moldovan, Clinica Medicală 3, Alergologie, str Gh Marinescu 1, Târgu-Mureș

respiratorii și a reactivității bronșice la subiecții cei mai expuși nu a fost încă studiat. Lucrarea de față și-a propus să răspundă la întrebarea dacă noxele azotate industriale rezultate din procesul de fabricație al îngrășămintelor chimice azotate modifică sau nu pe termen scurt parametrii spirometrici și/sau reactivitatea bronșică a muncitorilor fără afecțiuni decelabile ale aparatului respirator.

METODA

Plan de investigații

Am proiectat un studiu experimental de expunere controlată tip panel, în care subiecții au servit drept propriu control. Determinările au fost efectuate în secția NPK a Combinatului Chimic AZOMUREȘ, în perioada octombrie 1994-ianuarie 1995, în zilele lucrătoare. Subiecții au urmat planul de investigații în funcție de planificările de concediu, zile libere și ture. Durata măsurătorilor fiecărui subiect a variat între 2 și 4 zile, în zile de lipsă a expunerii și după expunere la noxe.

Determinările de referință au fost efectuate într-o încăpere fără toxice în aer, între orele 7.00 și 14.00, una sau două zile, după o perioadă de *wash-out* (fără expunere industrială), care a variat între 4 și 31 de zile.

La un interval de peste 14 zile de la reînceperea lucrului, aceleași determinări au fost repetate, înainte și după două perioade de expunere de câte o oră, cu o oră repaus între cele două expuneri. Acestea au durat între orele 7.00-14.00, timp de una sau două zile.

Subiecții au fost expuși la noxe în grupuri de 2-5 persoane. Expunerea și determinările toxicologice au fost efectuate într-un loc fix, fără efort fizic concomitent. Măsurătorile ventilatorii au fost efectuate în camera de explorare, la un interval de 15-30 minute după întreruperea fiecărei expuneri. Provocarea bronșică a fost efectuată de două ori, într-o zi fără expunere și după două expuneri controlate de câte o oră.

Subiecții

Subiecții au fost bărbați voluntari sănătoși cu vârsta peste 21 ani. Au fost aleși cu ocazia unei prime vizite medicale. Aceasta a constat din anamneză, examen obiectiv, examen radiologic toracic, examene de laborator de rutină, spirometrie, teste cutanate alergologice pentru 10 alergeni comuni. Au fost excluși din studiu cei cu anamneză de bronhopneumopatie cronică obstructivă, boli cardiovasculare, afecțiuni ale căilor respiratorii superioare, inclusiv infecțioase în ultimele 6 săptămâni. Fumatul și sensibilizarea la pneumoalergeni fără simptome de astm nu au fost criterii de excludere. Totuși, echilibrul între numărul fumătorilor și a nefumătorilor s-a dorit a fi păstrat. Nici unul dintre subiecți nu a folosit medicație care ar putea interfera cu rezultatele.

Participarea la studiu nu a fost compensată financiar, subiecții fiind examinați în orarul normal de lucru. În consecință, absența inerentă de la procesul de producție a fost suportată de întreprindere.

După informarea asupra obiectivelor studiului și a riscurilor investigațiilor, subiecții și-au dat consimțământul scris. În absența unui comitet etic cu competență explicită în angajarea subiecților umani în cercetare medicală proiectul a fost discutat cu personalități din conducerea Combinatului AZOMUREȘ și UMF Târgu-Mureș. Protocolul de studiu a fost premiat prin concurs național în anul 1994 de Fundația Soros pentru o Societate Deschisă din România.

Chestionar

Înregistrarea datelor a început cu completarea unui chestionar asistat, conceput special pentru specificul locului de muncă. Pe baza a 136 de întrebări au fost înregistrate informații individuale cu privire la datele personale demografice, antecedentele patologice personale și familiale, nivelul de educație, de încadrare, anamneza rezidențială, fumat, consum de alcool, ruta profesională, simptome legate de muncă, nivele de expunere, simptome oculare, nazale, faringiene, alergice, boli asociate, rezultatele controalelor periodice, numărul mediu de ore de expunere la noxe, folosirea măsurilor de protecție, infecții respiratorii.

Debit expirator maxim (DEM)

După un instructaj prealabil, fiecare subiect a primit câte un debitmetru portabil Clement-Clarke. DEM fost determinat atât în zilele cu expunere cât și în cele fără expunere orar între 7.00 și 15.00 și acasă la 18.00, 20.00, la culcare și a doua zi dimineața devreme. Valorile au fost înregistrate pe fișe individuale.

Spirometrie

Spirometria a fost efectuată în zilele cu expunere și fără expunere. Curba flux-volum la expir forțat după inspir maxim a fost înregistrată la orele 8.00, 10.30 și 13.00 +/- o oră în duplicat, conform criteriilor Societății Europene de Boli Respiratorii.[9] Determinările au fost efectuate de aceeași persoană, cu un spirometru Flowscreen, Jaeger (Germania).

Parametrii urmăriți au fost: capacitatea vitală (CV), capacitatea vitală forțată (CVF), volumul expirator maxim în prima secundă (VEMS), indicele Tiffenau (VEMS/%CV), debitul expirator maxim expirator de vârf (DEM), fluxul expirator mediu 50 (FEM_{50}), flux expirator mediu 75 (FEM_{75}), $FEMM_{25-75}$. Parametrii inspiratori nu au fost luați în considerare din cauza relevanței scăzute.

Provocare bronșică

Provocarea bronșică cu histamină (1-16 mg/ml), prin metoda de două minute cu nebulizare continuă, a fost efectuată cu un aparat de concepție personală.[10] A fost utilizat un singur nebulizator Wiesbadener cu un debit reglat la 0.13+/-0.01 ml/min. Determinările au fost efectuate de același investigator la fiecare subiect de două ori, în zile de lipsă a expunerii și după expunere la noxe, între orele 13.00 și 15.00. Pragul la histamină (PC_{20}) a fost calculat ulterior prin interpolare liniară prin intermediul unui program de bază de date special conceput.[10]

Măsurători toxicologice

Din atmosfera locului de expunere au fost determinate concentrațiile de NH_3, NO_2, HNO_3, pulberi și fluor, cele mai importante noxe din mediul respectiv. Metodele de determinare au fost cele folosite curent la Combinatul Chimic AZOMUREȘ, conforme cu normele STAS.

Analiza datelor

Datele înregistrate au fost stocate și prelucrate cu un calculator personal IBM compatibil. Analiza statistică a fost executată cu ajutorul unui program destinat calculului tabelar (Microsoft Excel Versiunea 4.00a). Limita semnificației statistice a fost considerată 0,05.

REZULTATE

În studiu au intrat 41 subiecți, fiind finalizat de 40.

Date antropometrice

Vârsta medie a fost de 35.8 ± 8.06 (abaterea medie standard), cu limitele între 24 și 53 ani, înălțimea 1,75 ± 0.07, iar greutatea de 76.1± 12.5.

Anamneza profesională

Vechimea în muncă la secția NPK a variat între 3 și 24 ani (14 ± 6.96). Majoritatea (31) au fost operatori chimiști, ceilalți (9) lăcătuși de întreținere. Timpul mediu estimat petrecut în atmosferă poluată a fost 3,95 ± 0,77 ore pe zi. Doar 66% dintre subiecți au declarat că folosesc echipament de protecție (măști de gaze) la nevoie.

Fumatul

12 subiecți (30%) au fost nefumători, 3 (7.5%) au fumat până la 5 țigarete pe zi, 2 (5%) între 5 și 10, iar 23 (57.5%) peste 10 țigarete pe zi. În grupul de fumători, numărul mediu zilnic de țigări a fost de 14,9 ± 7.65, peste 13 la jumătate dintre aceștia. Durata fumatului a fost de 15 ± 8.33, cu limitele 1-33 ani.

Întrebați și de eventuale simptome la expunerea la noxe, la concentrații mai mari în unanimitate au fost sesizate tusea și iritația mucoaselor (conjunctive, nas, faringe).

Atopia

Testele cutanate alergologice au fost pozitive la acarieni la 5 subiecți. 35 (87,5%) au fost nonatopici.

Datele toxicologice

Determinările toxicologice din atmosfera locului de expunere, variația în timp a concentrațiilor noxelor, datele statistice descriptive sunt redate în tabelul 1. Se remarcă variația largă a concentrațiilor între perioadele de expunere. În încăperea de control concentrațiile noxelor au fost constant neglijabile.

Tabelul I. Concentrațiile noxelor la locul expunerii

	NH3	NO2	HNO3	Pulberi	Fluor
Media	10,897	0,225	7,347	2,657	0,689
DS	10,034	0,235	3,712	5,344	0,967
Median	6,3	0,16	7	1	0,41
Modal	4,6	0	10	0	0

Parametrii curbei flux-volum

Au intrat în calcul aproximativ 3600 parametri. Limitele, valorile medii și deviația standard ale valorilor VEMS în zilele fără expunere și de expunere de câte o oră la amestec de NH_3, NO_2, HNO_3, pulberi și fluor la cei 40 subiecți sunt sintetizate în tabelele 2 și 3. Ceilalți parametri ai curbei flux-volum (CVF, FEV , FEM_{75}, FEM_{50} FEM_{25} $FEMM_{25-75}$) au avut o evoluție similară.

Analiza curbelor flux-volum a relevat modificări foarte mici ale parametrilor spirometrici (± 3%). În zilele fără și cu expunere controlată la noxe, atât la fumători cât și la nefumători, valorile medii ale VEMS s-au situat în jur de 97-103% față de valorile calculate pe

Tabelul II. Rezultatele VEMS în zilele fără expunere (R = repaus, h = ora. DS = deviația standard)

	Ideal	R7h	R7h/ideal	R10h	R10h/ideal	R13h	R13h/ideal	R10h/R7h	R13h/R7h
Medie	4,01	4,03	100,71%	4,02	100,48%	3,98	99,26%	100,13%	98,78%
DS	0,48	0,70	13,93%	0,67	13,03%	0,72	13,61%	5,43%	5,26%
Minim	3,20	1,92	53,98%	2,44	68,60%	2,16	60,73%	94,69%	85,26%
Maxim	5,51	5,96	126,05%	6,00	128,02%	6,08	125,06%	127,08%	113,62%
p test tp								0,9328	0,3473

Tabelul III. Evoluția VEMS în zile de expunere (E = expunere, h = ora, DS = deviația standard).

	E 8h	% ideal	E 10h	% ideal	E 11h	% ideal	E 13h	% ideal	E10/E8	E11/E8	E13/E8
Medie	4,00	100,11	4,00	99,95%	3,98	99,56%	4,00	99,92%	100,0%	99,86%	100,0%
DS	0,72	14,91	0,74	15,56	0,70	13,87	0,70	14,22	7,51	7,15	5,79
Minim	2,36	66,35%	2,16	60,73%	2,40	67,47%	2,28	64,10%	70,43%	76,52%	90,08%
Maxim	6,04	128,10	6,12	127,30	6,00	125,97	6,04	123,83	125,5%	125,5%	123,4%
p(t2)									0,8897	0,6704	0,8505
Expunere vs Repaus											
p (t2)	0,642		0,663		0,809		0,870				

baza ecuațiilor de regresie, fără regularitate a sensului diferențelor (Figura 1). La variații nesincronizate de 2-3% în ambele direcții testele de semnificație statistică au fost negative ($p > 0.05$).

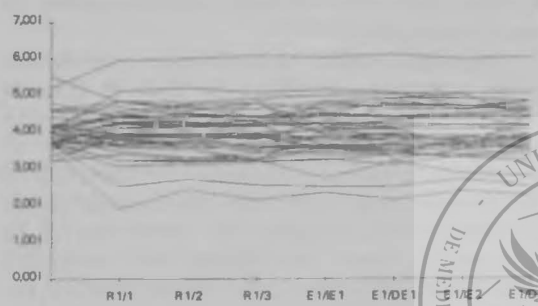


Figura 1. Curbele VEMS în repaus (R) și expunere controlată (E) la cei 40 subiecți

Reactivitatea bronșică

Concentrația soluției de histamină care ar reduce VEMS cu 20% față de valorile de referință (PC_{20}) a fost calculată după formulă.[9] Datorită greșelilor de tehnică a efectuării spirometriilor (în principal inconstanța curbelor flux-volum), din cele 103 determinări PC_{20} a putut fi calculat în 81 (78,6%). În analiza ulterioară au fost introduse numai datele valide. Aceasta a fost posibilă în 36 de cazuri din 40.

În cazul în care un subiect a avut două valori valide ale PC_{20} pentru două zile de expunere, dacă diferența nu a fost mai mare de 50% din valoarea cea mai mare luat în considerare media acestora, altfel a fost considerată relevantă valoarea mai mică.

Dacă la concentrația de 16 mg/ml VEMS nu a scăzut cu cel puțin 20%, în calcule a fost introdusă valoarea de 17,00 pentru a influența cât mai puțin infirmarea statistică a ipotezei nule și a reduce riscul ca eventualele diferențe prezente să fie diminuate.

În tabelul 4 sunt redate valorile PC_{20} în zilele de lipsă a expunerii și după expunere ale celor 36 subiecți la care acestea s-au putut calcula. Raportul dintre cele două valori arată sensul și

Tabelul IV. Valorile PC_{20} în repaus și după expunere controlată

ID subiect	Repaus	Expunere	Rep/Exp
6	3,39	9,88	0,34
27	0,50	0,97	0,52
31	5,02	7,10	0,71
25	4,00	5,50	0,73
30	14,40	>16	0,85
1	15,27	>16	0,90
8	>16	>16	1,00
12	>16	>16	1,00
14	>16	>16	1,00
23	>16	>16	1,00
26	>16	>16	1,00
28	>16	>16	1,00
35	>16	>16	1,00
36	11,87	11,84	1,00
17	13,33	13,09	1,02
34	>16	16,00	1,06
13	>16	15,31	1,11
32	>16	14,51	1,17
18	>16	13,54	1,26
2	11,15	8,32	1,34
4	>16	12,60	1,35
22	>16	12,59	1,35
24	8,00	5,80	1,38
10	3,83	2,77	1,38
3	4,80	3,20	1,50
19	9,95	6,00	1,66
9	>16	10,13	1,68
16	9,84	5,15	1,91
7	3,58	1,70	2,11
5	13,87	6,46	2,15
33	>16	6,90	2,46
15	>16	6,22	2,73
21	12,46	4,00	3,11
11	4,62	1,38	3,34
29	10,18	2,50	4,07
20	17,00	2,80	6,07
n	36	36	
Media	12,47	9,98	1,25
DS	5,43	5,75	1,06
p (t2)			0,001

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

amplitudinea modificării reactivității bronșice.

Se poate constata că, deși în 6 cazuri (16,6%) reactivitatea bronșică a fost mai scăzută în zilele cu expunere la noxe, la majoritatea subiecților aceasta a crescut (22 cazuri, 61,1%) sau a rămas nemodificată (8 cazuri, 22,2%). Creșterea semnificativă (dublare) a reactivității bronșice a fost înregistrată la 8 cazuri (22,2%) (Figura 2).

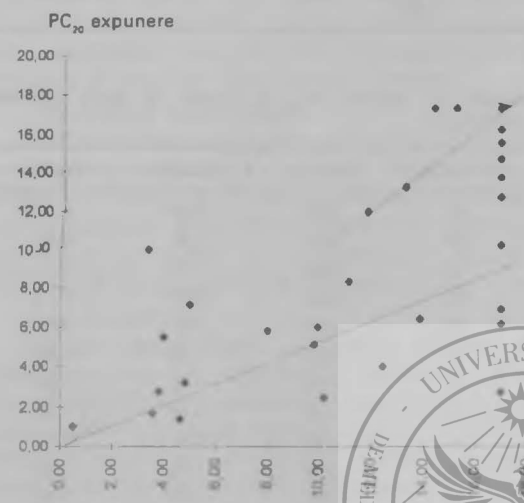


Figura 2. PC_{20} după expunere reprezentat în funcție de PC_{20} în condiții bazale pentru cei 36 subiecți

După expunere, în 9 cazuri (25%), valorile PC_{20} au fost >16 mg/ml histamină, iar în 11 (30,05%) > 8 mg/ml, față de 16 (44,44%), respectiv 12 cazuri (33,33%) în condiții de *wash-out*. Cu alte cuvinte, reactivitatea bronșică a fost în limite normale la peste 50% dintre subiecți după expunere și la peste 75% în zilele de repaus. PC_{20} s-a situat între limitele de 4 și 8 mg/ml histamină în 8, respectiv 3 cazuri (Figura 3).

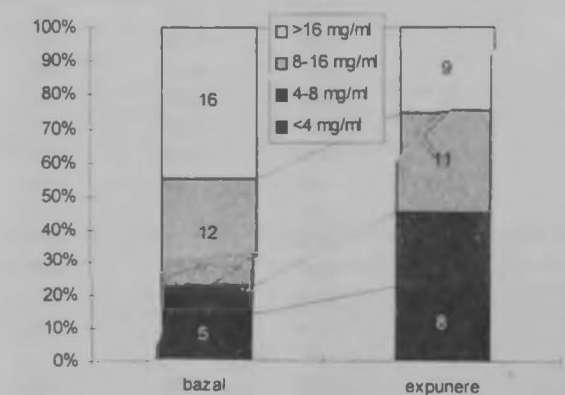


Figura 3. Proporțiile subiecților cu hiperreactivitate și reactivitate bronșică normală înainte și după expunere la noxe

Raportul mediilor PC_{20} determinate după *wash-out* și la expunere a fost de 1,25, ceea ce înseamnă o creștere globală nesemnificativă clinic a reactivității bronșice. Statistic, această diferență a fost semnificativă ($p<0,001$).

DISCUȚII, CONCLUZII

Descrierea, înțelegerea și contracararea efectelor poluării mediului reprezintă o problemă serioasă de sănătate publică. Datele epidemiologice sugerează că poluarea atmosferică ar putea fi un factor important al creșterii morbidității și mortalității prin boli respiratorii, în special ale astmului.[11,12,13,14] În ultimul deceniu au fost publicate numeroase studii cu privire la efectele compușilor de azot (precursori ai reacțiilor foto-oxidative din stratosferă) asupra funcțiilor respiratorii, mai ales după alerta modificării stratului de ozon și creșterii nivelului oxizilor de azot în astmosferă.[12,13,14,15]

Rezultatele studiilor epidemiologice, experimentale și de expunere controlată la noxe în diferite combinații sunt contradictorii. Interrelația dintre produșii secundari inhalați ai azotului și organismul uman este în studiu.[16,17,18] Modificările parametrilor respiratori sunt concludente numai în studiile cu expunere de scurtă durată la concentrații mari, în special ale ozonului. Concentrații ridicate ale NO_2 pot cauza efecte severe ca bronhospasm și edem pulmonar. Rezultatele expunerii la concentrații uzuale ale NO_2 sunt mai puțin echivoce.[19,20]

Până în prezent sunt puține studii publicate cu privire la acțiunea NO_2 asupra reactivității bronșice la subiecții sănătoși. Întrebarea importantă, dacă la concentrații mici ale NO_2 reactivitatea bronșică și funcțiile pulmonare se modifică sau nu, rămâne deocamdată nerezolvată, în parte din cauza dificultății comparării studiilor cu nivele diferite ale expunerii și a criteriilor diferite de selecție a loturilor. Beil și colab.[21] au observat o creștere a reactivității bronșice la acetilcolină după expunere timp de două ore la 7,5 ppm NO_2, fără modificări între 2,5 și 5 ppm. Mohsenin și colab.[19] au publicat creșteri ale reactivității la metacolină după expunerea timp de o oră la 2,0 ppm NO_2 a 18 voluntari sănătoși, concluzionând că valori măsurate în interior pot afecta căile respiratorii normale. Frampton și colab.[18] au demonstrat la sănătoși că expunerea la 1,5 ppm NO_2 timp de 3 ore crește reactivitatea bronșică, în timp ce expuneri repetate scurte de câte 15 minute la 2,0 ppm nu o modifică.

Expunerea la noxele din mediul de lucru de la secția NPK a Combinatului de Îngrășăminte chimice AZOMUREȘ oferă posibilitatea analizei efectului expunerii la noxe industriale combinate, cu preponderența compușilor

secundari de azot. Studiul a fost efectuat în condiții reale de expunere, cu o baterie de teste utilizate curent de epidemiologi și clinicieni.

Concentrațiile noxelor la care au fost expuși au fost variabile în funcție de fazele procesului tehnologic. Majoritatea valorilor maxime înregistrate s-au situat sub limita concentrației maxim admise (CMA). S-a constatat foarte rar depășirea concentrației de NH_3 și HNO_3. NO_2 nu a atins în nici o situație limita de 1,5 ppm, la care alții au semnalat modificări certe ale parametrilor respiratori.[18,19,20,21]

Din datele obținute din prelucrarea celor aproximativ 400 spirometrii efectuate, care au furnizat aproximativ 3600 valori numerice, se poate constata că nu s-au constatat abateri > 20% față de valorile ideale calculate pa baza ecuațiilor de regresie recomandate de Societatea Europeană de Boli Respiratorii.[9] Valorile medii au prezentat abateri de maxim 3% de la media valorilor calculate. Nu am constatat diferențe în variația VEMS între zilele de lipsă a expunerii și cele de expunere. Această constatare este în concordanță cu datele din literatură, în care modificările spirometrice au fost semnalate la concentrații de peste 3,32 mg/m³ ale NO_2. Această limită nu a fost atinsă la locul de expunere în timpul studiului.

Provocarea bronșică a adus o variabilă nouă în fiziopatologia aparatului respirator; este o metodă standardizată și sunt cunoscute multe dintre limitele acesteia. După entuziasmul inițial, când s-a crezut că HRB înseamnă astm și astmul HRB, s-a demonstrat că sensibilitatea și specificitatea metodei nu este atât de mare.[22,23,24,25,26,27]

Datele obținute din provocările bronșice ne conving că această metodă, deși laborioasă, aduce detalii suplimentare față de spirometria clasică. În timp ce parametrii spirometrici nu s-au modificat semnificativ după expunere, în termeni statistici reactivitatea bronșică a crescut evident. Aceasta trebuie interpretată însă cu prudență din cauza semnificației clinice dificile ale acestui parametru.

Nu este exclus ca termenul de "sindrom de disfuncție reactivă a căilor respiratorii" (SDRCR), propus de Brooks și Lockey[citat de 28] pentru a descrie bronhoconstricția inflamatorie la un grup de muncitori expuși la concentrații mari de iritanți, să fie adecvat și cazurilor noastre cu HRB. Majoritatea cazurilor cu SDRCR au prezentat HRB. Acest sindrom poate fi produs de clor, amoniac, acizi, bioxid de sulf (SO_2). SDRCR este suficient de bine individualizat pentru a merita o denumire aparte. Nu toți nu o consideră parte integrantă a astmului profesional, deoarece acest tip de bronhobstrucție nu se exacerbează la reexpunere la concentrații mici. Este clar că nu toate cazurile de astm profesional implică sensibilizarea și că astmul inflamator de origine industrială este trecător în majoritatea cazurilor. De regulă HRB este ușoară chiar în prezența modificărilor histologice persistente.[27,28]

Dificultatea stabilirii semnificației clinice a HRB demonstrate la voluntarii sănătoși studiați de noi sugerează oportunitatea unor studii longitudinale bine proiectate. Posibilele efecte ale expunerii de durată lungă a populației la concentrații mici ale noxelor emanate de AZOMUREȘ necesită verificare epidemiologică.

Mulțumiri: Acest studiu nu ar fi fost posibil fără ajutorul unui număr mare de persoane. Mulțumesc îndeosebi muncitorilor participanți, conducerii Combinatului AZOMUREȘ pentru interesul și sprijinul acordat, tehnicienilor cu care am proiectat aparatul de provocare bronșică, profesorului JGR de Monchy de la Spitalul Universitar din Groningen (Olanda), Fundației Soros pentru donarea aparaturii de calcul și redactare și asistentei Silvica Brihan pentru munca de secretariat.

BIBLIOGRAFIE

1 EPA - *An acid aerosols issue paper: health effects and aerometrics*. EPA-600/8-88-005F. Research Triangle Park, NC 27711. April 1989

2 Kinney PL, Ozkaynak H - *Associations of daily mortality and air pollution in Los Angeles County*. Environ Res 1991;54:99-120

3 Britton J - *Pollution and respiratory morbidity: how much do we accept?* Thorax 1992; 47:391-392

4 Gong H - *Health effects of air pollution: a review of clinical studies*. Clinics Chest Med 1992; 13(2)201-214

5 Hoek G - *Acute effects of ambient air pollution episodes on respiratory health of children*. Teză de doctorat. Universitatea Agricolă, Wageningen, Olanda, 1992

6 Colclough A - *Occupational and environmental medicine*. Occup Environ Med 1994; 51:1-2

7 Frumkin H, Levy S B, Levenstein C - *Occupational and environmental health in Eastern Europe: challenges and opportunities*. Am J Ind Med 1991; 20:265-270

8 Magnussen H, Jorres R, Nowak D - *Effect of air pollution on the prevalence of asthma and allergy: lessons from the German reunification*. Thorax 1993; 48:879-881

9 Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PhH et al - *Airway responsiveness. Stardandized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults*. Eur Respir J 1993; 6;(Suppl 16):53-83

10 Moldovan D, Gliga Mirela, Simon L, Boga F, Jazigian Ana - *A set-up for bronchial provocation by continously generated aerosols*. Rev Roum Med Int 1994; 32:305-313

11 Kremer AM - *Exposure to airway irritants, airway hyperresponsiveness and respiratory health in an occupational population*. Teză de doctorat, 1995, Universitatea de Stat Groningen, Olanda

12 Hoek G, Brunekreef B, Roemer W - *Acute effects of moderately elevated wintertime air pollution on respiratory health of children*. Am Rev Respir Dis 1992; 145 (suppl):A88

13 Hoek G, Brunekreef B, Hofschreuder P - *Indoor exposure to airborne particles and nitrogen dioxide during an air pollution episode*. J Air Pollut Control Assoc 1989; 39:1348-9

14 Brunekreef B, Kinney PL, Ware JH et al - *Sensitive subgroups and normal variation in pulmonary function response to air pollution episodes.* Environ Health Perspect 1991; 90:189-93

15 Ben-Jebria A, Marthan R, Savineau JP - *Effect of in vitro nitrogen dioxide exposure on human bronchial response.* Am Rev Respir Dis 1992; 146:378-382

16 Kleinman MT, Linn WS, Bailey RM, Jones MP, Hackney JD - *Effect of ammonium nitrate aerosol on human respiratory function and symptoms.* Environ Res 1980; 21:317-326

17 Adelroth E, O'Byrne - *Inflammatory mechanisms in airway hyperresponsiveness. In: Busse WW, Holgate ST, ed. Asthma and rhinitis.* Boston: Blackwell Scientific Publications, 1995:1067-1074

18 Frampton MW, Morrow PE, Cox C, Gibb FR, Speers DM, Utell MJ - *Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans.* Am Rev Respir Dis 1991; 143:522-527

19 Mohsenin V - *Airway responses to 2.0 ppm nitrogen dioxide in normal subjects* Arch Environ Helath 1988;43:242-346

20 Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS - *The biology of nitrogen oxides in the airways.* Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:538-551

21 Beil M, Ulmer WT - *Wirkung von NO_2 im MAK-Bereich auf atemmechanik und bronchiale acetylcholinempfindlichkeit bei normalpersonen.* Int Arch Occup Environ Health 1976; 38:31-44

22 Smith L, McFadden ER - *Bronchial hyperreactivity revisited.* Ann Allergy Asthma Immunol 1995;74:454-469

23 Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC et al - The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma and asthma symptoms. Am Rev Respir Dis 1990;142:549-554

24 Chhabra SK, Gaur SN, Khanna AK - *Clinical significance of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma.* Chest 1989; 96:596-600

25 Gutkowski P - *Guidelines on standardized challenge testing for airway hyperresponsiveness.* Eur Respir J 1993; 6:1415-1416

26 Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, de Vries K, van der Lende R - *The distribution of bronchial responsiveness to histamine in symptomatic and in asymptomatic subjects.* Am Rev Respir Dis 1989; 140:615-623

27 Moldovan D, Vass JR - *Hiperreactivitatea bronşică.* Rev Med Farm 1998; 44:1-2:60-66

28 Gautrin D, Boulet LP, Boutet M et al - *Is reactive airways dysfunction syndrome a variant of occupational asthma?* J Allergy Clin Immunol 1994; 93:12-22

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Cementmentes csipőizületi endoprothesisek beültetése során szerzett tapasztalataink

Nagy Örs, Bálint C. Andor, Seres - Sturm Ludovic, Sorin Tiberiu Pop, Tiberiu Bățagă, Kovács Attila, Bod Péter

Autorii prezentei lucrări trag primele concluzii după implementarea a 49 de endoproteze totale necimentate de șold în perioada 1990 - 1996. Au fost supuși intervenției chirurgicale 35 de bărbați și 14 femei, vârsta pacienților variind între 18 și 45 de ani. Din punct de vedere etiopatogenic boala Chandler, coxartroza secundară displaziei de șold și necroza avasculară posttraumatică domină cazuistica noastră. S-au folosit diferite tipuri de endoproteze necimentate, cele mai bune rezultate realizându-se cu cele de tip Cremascoli, Argomedical și Zwei-Muller. Indicația vizează adultul tânăr, alegerea protezei adecvate reprezentând o problemă dificilă și costisitoare.

Cuvinte cheie: endoproteze totale necimentate de șold, boala chandler

The authors report the conclusions after 49 cementless hip endoprothesis between 1990 - 1996, for Chandler disease, congenital acetabular dysplazia and avascular femoral head necrosis. 35 pacients was male and 14 female. The bests results was obtained with Cremascoli, Argomedical and Zwei-Muller cementless prosthesis. The indication for this type of total hip arthroplasty is the young adulte and to use a prosper prosthesis is a dificil and expansive procedure.

Key Words: cementless hip endoprothesiss, chandler disease

A részletes biofizikai, biomechanikai, biokémiai, pathologiai vizsgálatok alapján kifejlesztett prothesisek széles skálája teszi nehézzé a választást annak, aki a lehető legjobb izületi pótlás módszerét szeretné alkalmazni.

A prothesisek legfontosabb tulajdonságának a biomechanikailag harmonikus egyensúlyt tartják, melynek összetevői: a biokompatibilitás, a korrózióellenállás, tartósság, fáradékonysági ellenállás, sterilizálhatóság, jól rögzíthetőség és formatervezettség, mely az erőkarokat kellő módon viszi át a csontra.[2,5,7,8]

A cementezett prothesisek kilazulásának a törvényszerűsége nagy statisutikák szerint ismert: a szár lazulása az idő előrehaladtával lineárisan emelkedik, ugyanakkor a vápalazulás az első 6-8 évben viszonylag ritka, majd ezután exponenciálisan nő.[2,3,4,8] Ezen idő előtt közölt statisztikák értékelése nehéz, hiszen a kritikus periódus elérése nélkül a korai eredmények még semmit sem bizonyítanak.

Marosvásárhely-i Ortopédiai és Traumatológiai Klinika
Szerkesztőségbe érkezett: 1997. 12.16
Levélcím: Nagy Örs, Marosvásárhely-i Ortopédiai és Traumatológiai Klinika

A kilazulás a szár esetében mindig a proximális harmadban indul el.[2,5,7] A mikromozgások izgalmi állapotot hoznak létre, kicsiny ledörzsölődött részecskék kerülnek a cement és a csont közé, melyek a mozgások pumpa funkciója miatt a határréteget mind jobban kiszélesítik. Ezen raktározó határréteg növekedése infiltrációhoz, majd szártöréshez illetve kilazuláshoz vezet.[2,3,8]

A cement nélküli prothesissel szemben támasztott követelmény a mozgó, és rögzített felszíneken más és más. Nyilvánvaló, hogy a lehorgonyzott felszín nagysága a stabilitást befolyásolja.[1,2,5,7,8] Milekuláris szintű kötés az élő csont és a prothesis között egyelőre nem képzelhető el. A prothesisiek aszeptikus lazulásának és az idő előrehaladtával egyre gyakoribbá válása a csont corticalisának spongiosus átalakulásával magyarázható.[1,5,6,7,8] (endocorticalis osteoporosis)

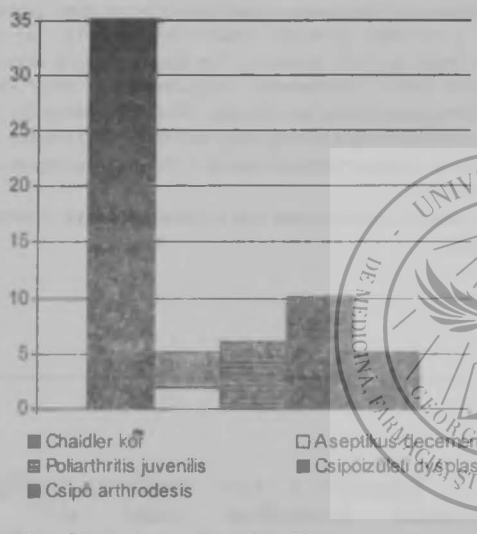
Az implantátumot befogadó csont állandó változásban van. A terhelő rögzítés csak akkor marad meg, ha az építő folyamatok vannak túlsúlyban. A megváltozott terhelés a csont erővonalainak átrendeződésével ját együtt.[5,7]

BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

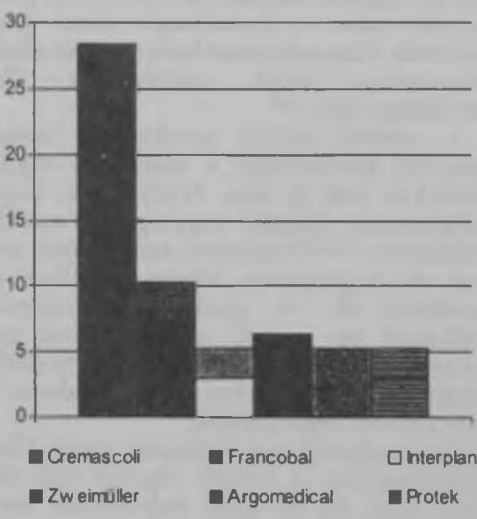
A marosvásárhelyi Ortopédiai és Traumtaológiai Klinikán 1990 - 1996 között 49 cementmentes totál csipőprothesis beültetésre került sor. 35 férfi és 14 nőbeteget operáltunk meg. Betegeink életkora 18 és 50 év között változott.

Részletes anamnézis, klinikai és paraklinikai vizsgálat nyomán a következő etiopatológiai skálával álltunk szembe. (I. Táblázat)

Megfigyelhetjük, hogy a Chandler kór (a femur fej avasculáris necrosisa) dominálja kazuistikánkat, mely tényt más szerzők is aláhúztak közleményeiben.[2,3,5,7,8]



1 ábra. Etiopathogenesis 1990 - 1996



2. ábra Különböző típusú cementmentes endoprotézisek megoszlása (1990 - 1996)

I. Táblázat

1	Chandler kór	32 eset
2	Posttraumás avasculáris femur fej nekrozis	3 eset
3	Secunder coxarthrozis csipő displasia alapján	7 eset
4	Secunder coxarthrozis juvenilis reumatoid poliarthritis nyomán	3 eset
5	Atrodezis után állapot	2 eset
6	Aseptikus decementáció, előzetesen alkalmazott cementes endoprothesisek alapján	2 eset

A megfelelően előkészített beavatkozás során a következő típusú cementmentes csipőendoptotéziseket alkalmaztunk: Cremascoli (olasz), Francobal (francia), Lubinus (német), Zweimüller Agromedical Protek (svájc) és Proteim (magyar).

Minden típus esetében a megfelelő instrumentáriumot alkalmaztuk. A műtéti technika a preintra és posztoperatorikus gyógyszeres kezelés (elsősorban antibioticum prevenció) azonos volt.

Műtét után legalább három hónapig tartó tehermentesítést javasoltunk, az implantátum körüli csontremodellatio létrejöttéhez.

EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS

Műtét után eredményeinket 1, 2 és 5 év távlatában a Harris - skála alapján értékeltük.

Ennek fényében nagyon jó eredményről 44 esetben számolhatunk be. 2 esetben betegeink 1 év után comb és térdfájdalomról panaszkodtak, míg három esetben reinterventiora volt szükség az endoprothesis törése miatt. Késői (műtét után 3 év) septicus complikációt egy esetben kezeltünk.

Elemezvén eredményeinket, az általunk leginkább kedvelt endoprothesisek a Cremascoli, Agromedical és a Protetim M típusúak.

KÖVETKEZTETÉSEK

I. A cement nélküli prothesisek beültetésének feltételeit és elveit betartva, a megfelelő műtéti technika mellett és számíthatunk a csontos környezet különböző reakcióira. A mikromozgások a befogadó csontágy atrophiás reakciójához, a femorális és ritkábban az acetabularis komponens kilazulásához, következésképpen a beteg panaszainak felerősödéséhez vezethet.

II. A cement nélküli rögzítés a csipőendoprotethika egyik alternatívája. A műtét eredményességéhez a következő faktorok járulnak hozzá:

1. Fiatal életkor;
2. Jó csontstruktura;
3. Megfelelő méretválasztás a "press-fit" elv biztosításához;

4. Kongruentia a csontágy és a femorális komponens között az erőátvitel egyenletességének érdekében;

5. Az implantárium felszynkiképzése a biológiai stabilítás eléréséhez (porous coated szárak, maderoporikus szárak stb.);

6. Elegendő ideig, de legalább 3 hónapig tartó tehermentesítés az endoprothesis körüli csontmodelláció létrejöttéhez.

III. Egyértelműnek látszik, hogy a cementezett prothesisek cseréje a cementmentes pótlás az alkalmas és járható út, részben az ezekkel együtt alkalmazható spongiosa transplantatio, részben az izoelasztikus cementmentes prothesis nyújtotta lehetőségek miatt.

IRODALOM

1 Baciu Cl, Dobre I, Dumitrescu D - *Complicaţii postoperatorii ale artroplastiei totale de şold, metal - metal necimentată*, Revista de chirurugie, 1986; 35, 1:59-68

2 Denischi A, Dinulescu I, Medrea O - *Coxartroza*, Editia Pullistar, 1997:165-226

3 Husted A, Overgaard S, Larsen A - *Need for bilateral arthroplasty for coxartrosis*, Acta Ortop Scand, 1996; 67, 5:421-430

4 Kolstad K, Adalberth G, Maellimann H - *The Wagner revision stem for severe osteolisis*, Acta Orth Scand, 1996; 67, 6:641-644

5 Lakatos J, Bicsi L, Vajda A - *A femur csontszerkezet változásai cementnelküli szár környezetében*, Magyar Traum Ortop, 1996, 39, 2:101-108

6 Learmonth J, Hussel G, Grobler P - *Unpredictable progresion of osteolysis following cementless hip arthroplasty*, Acta Orth Scand, 1996, 67,3:245-248

7 Morscher E - *Die zementlose fixation von Hüftendoprothesen Springer Verlag Berlin*, Heidelberg, New York, Tokyo, 1983

8 Schneider R - *Die Totalprothesev der Hufte*, Verlag - Huber-Bern-Stuttgart-Toronto, 1987

9 Wuring Ch, Eyb Rh, Auersperg V - *Indomethacin for prevention of ectopie ossification in cementless hip arthroplastics*, Acta Orth Scand 1992; 63,6:628-630

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
19 95

Chistul hidatic osos în cazuistica clinicii noastre

Nagy Örs[1], Tiberiu Sorin Pop[1], Tiberiu Bățagă[1], Bod Péter[2], Kovacs Attila[2]

Autorii lucrării prezintă experiența lor pe marginea a trei cazuri de echinococoză osoasă cu localizare diferită. Se subliniază faptul că în contrast cu localizările viscerale, cele osoase sunt întâlnite în mod excepțional, acest fapt datorându-se condițiilor nefavorabile de dezvoltare pe care chistul hidatic le găsește în țesutul osos. De asemenea, se accentuează importanța examenului radiologic și inconstanța probelor biologice paraclinice (reacția Casoni, eozinofilie, etc.), în stabilirea diagnosticului etiologic definitiv. În fiecare caz, tratamentul a constat în exereza largă a segmentului afectat, urmată de spălare cu formol și antibioterapie preventivă. Cu toate acestea, în două cazuri recidivele au fost inevitabile, necesitând reintervenții numeroase și dificile.

Cuvinte cheie: chist hidatic osos, examen radiologic, tratament.

The autors of this paper present their experience based on three cases of bone echinococcus chyst with different localization. It is pointed out that besides visceral placement, the bone echinococcus cyst rarely occurs, due to the unfavorable conditions of growth that are met in the bone tissue. They also emphasise the importance of X-ray examination and the inconsistancy of paraclinical biological tests to ascertain the final etiological diagnosis. In every case the treatment consisted in a large excision of the affected segment, followed by thorough washing with formaldehide and preventive antibiotherapy. In spite of all these, the renewal was innevitable and it appeared in two cases, needing numerous and difficult surgical revisions.

Key words: echinococus bone chyst, X-ray examination, theraphy.

Localizarea osoasă a embrionului de Taenia echinococcus realizează echinococoza scheletului, o afecțiune osoasă extrem de rară. În contrast cu localizările viscerale, localizarea osoasă este întâlnită în mod excepțional, acest lucru datorându-se condițiilor nefavorabile de dezvoltare pe care embrionul hexacant le găsește în țesutul osos.[1,8] În dezvoltarea sa, chistul hidatic visceral împinge și comprimă excentric țesuturile moi. Din cauza particularităților structurale ale osului acest lucru este imposibil, ceea ce face ca vezicula de însămânțare să fie obligată să se dezvolte într-un spațiu foarte restrâns (în loc să germineze în interior cum reușește în localizările viscerale).

Creșterea intraosoasă se face sub formă de infiltrație microveziculară difuză, care erodează și lizează osul, acesta fiind invadat progresiv, fără nici un fel de reacție de apărare. Canalele haversiene se lărgesc treptat, apar geode cu un conținut exudativ nepurulent și resturi de membrană hidatică.[1,8,10] Când procesul de infiltrație veziculară reușește să perforeze corticala osoasă, veziculele eliberate din os ajung să infiltreze și părțile moi. Atingerea progresivă a articulațiilor și a oaselor vecine se produce la fel ca și în abcesul rece tuberculos.[7,8,10]

În literatura de specialitate se confirmă că localizările preferențiale ale echinococozei osoase sunt oasele lungi ale membrelor, bazinul și corpurile vertebrale.[1,2,4,5,7]

MATERIAL ȘI METODĂ, REZULTATE

Subliniind încă odată faptul că localizarea osoasă a chistului hidatic este excepțional de rară, relatăm cele trei cazuri diagnosticate în clinica noastră în perioada 1968-1998, care au prezentat următoarele localizări:

- la nivelul oaselor bazinului – 1 caz;
- în masivul trohanterian – 1 caz;
- la nivelul corpului vertebral L2 – 1 caz.

Distribuția cazurilor din punct de vedere al sexului și vârstei este următoarea: 2 cazuri – sex

[1]Clinica de Ortopedie-Traumatologie, Disciplina de Ortopedie, U.M.F. Târgu-Mureș
[2]Clinica de Ortopedie-Traumatologie, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș
Primit la redacție:12.04.1999
Corespondența: Nagy Örs, Clinica Ortopedie și Traumatologie II, str. Mihai Viteazu nr. 31, Târgu-Mureș

feminin și 1 caz – sex masculin; vârsta lor a variat între 35-57 ani.

Din punct de vedere a simptomatologiei, cazurile diagnosticate de noi au prezentat caracteristici foarte asemănătoare. Studiind anamneza minuțioasă a fiecărui caz în parte, am putut constata că leziunile osoase primare au rămas multă vreme asimptomatice din cauza infiltrației lente și a lipsei de reacție osteoperiostică din jurul focarului.

Durerea descrisă de bolnavi apare mai mult ca o jenă locală, neavând caracter pulsatil sau osteocop. Tumefacția segmentului bolnav a apărut la fiecare caz după ce procesul hidatic a cointeresat și părțile moi periosoase, deci a devenit extracompartimental. Această tumefacție a fost în două cazuri nedureroasă la palpare, însă avea o consistență relativ dură. În localizarea pe osul iliac am putut percepe și fremismentul hidatic.[1,4,10] Bolnavii noștri nu au ajuns în faza fracturilor pe os patologic descrise frecvent în literatura de specialitate.[2,4,7,8]

Examenul radiologic are o importanță capitală în această afecțiune în care diagnosticul clinic este dificil iar reacțiile biologice sunt inconstante. Pe radiografiile efectuate în două sau mai multe incidențe am putut observa numeroase geode de dimensiuni variabile, rotunde sau ovalare, separate prin septuri osoase mai groase sau mai subțiri, care ocupă spongioasa osului și subțiază corticala.

Orendi, Pană, Delahaye și Steiner insistă asupra următoarelor aspecte radiologice extrem de edificatoare:[5,6,7,9]

-absența modificărilor morfologice generale ale osului, chiar și atunci când corticala prezintă o soluție de continuitate;

-absența condensării sau a apoziției periostale, în afara cazurilor în care există o suprainfecție;

-absența rarefierii osoase periferice;

-absența limitării intraosoase a leziunilor, limita dintre zona sănătoasă și cea bolnavă fiind incertă.

Examinările paraclinice de laborator ne-au ajutat foarte mult în stabilirea diagnosticului corect. Reacția Casoni a fost pozitivă în două cazuri, ca de altfel și o eozinofilie semnificativ ridicată, între 8-12%. În schimb, reacția Weinberg-Pârvu este pozitivă numai la un singur caz.

În cazul localizării chistului hidatic în 1/3 superioară a femurului, evoluția procesului parazitar osos a fost cea mai favorabilă, iar după tratamentul adecvat aplicat nu s-a observat recidiva.

Echinococoza osului iliac a rămas asimptomatică până în momentul invaziei părților moi periosoase. Din acest moment, evoluția a fost rapidă cu o simptomatologie severă. Prognosticul a rămas sever din cauza repetatelor recidive care au necesitat intervenții chirurgicale dificile (exereze largi, rezecții segmentare, etc.).

În cazul localizării pe corpul vertebral L2, după o evoluție de lungă durată într-un stadiu intracompartimental, dezvoltarea și extinderea procesului s-a produs pre- și latero-vertebral, în părțile moi, respectiv în canalul medular. Simptomatologia clinică era aproape identică cu cea din morbul Pott, fapt pentru care stabilirea diagnosticului diferențial a prezentat dificultăți deosebite. Și în acest caz evoluția clinică a fost lentă, dar cu numeroase recidive postoperatorii. După 4 ani de evoluție s-a instalat treptat paraplegia, procesul a fistulizat și s-a suprainfectat, iar bolnavul a decedat în șoc toxico-septic.

Diagnosticul diferențial s-a făcut în toate cele trei cazuri cu:

- chistul osos esențial;
- tumoarea cu celule gigante;
- encondromul,

iar în cazul localizării vertebrale cu:

- hemangiomul;
- chistul osos anevrismal.

Radiologic, procesul osos litic destructiv, fără reacție de reparare osteoperiostică,[1,3,7,10] a pledat pentru hidatidoza osoasă, luând în considerare de asemenea și rezultatele biologice de laborator.

Conduita de tratament. Toate cele trei cazuri au fost diagnosticate într-un stadiu relativ incipient, iar tratamentul a constat în:

- exereză chirurgicală a leziunii;
- lavaje repetate cu formol;
- antibioterapie preventivă, locală și generală timp de 7-10 zile.

Din nefericire, cele două cazuri cu localizare iliacă și vertebrală au prezentat recidive la 5-6 luni postoperator, cu apariția unor leziuni mai extinse. În primul caz, deoarece exereza simplă nu mai dădea rezultate am recurs la rezecția segmentară largă, asociată cu osteoplastia. În final, absența simptomatologiei s-a menținut până în prezent.

CONCLUZII

Localizarea osoasă a echinococozei este foarte rară, aproape excepțională, iar acest lucru se datorează în primul rând condițiilor nefavorabile de dezvoltare în țesutul osos.

Simptomatologia este ștearsă în stadiul intracompartimental osos și devine zgomotoasă când procesul invadează părțile moi periosoase.

Reacția Casoni a fost pozitivă într-un procent de 100%, iar eozinifilia sau reacția Weinberg-Pârvu au fost inconstante.

Examenul radiologic indică un proces osteodistructiv chistic, relativ extins, însă fără semne de reparație osteoperiostică.

Tratamentul de elecție pentru localizările limitate ca extindere și diagnosticate precoce este exereza chirurgicală a regiunii, urmată de formolaj și antibioterapie preventivă. În cazul leziunilor extinse, difuze, exereza simplă rămâne ineficientă și recidivele locale sunt inevitabile.

BIBLIOGRAFIE

1 ADAMS JC – *Outline of Orthopaedics.* Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990:112-114
2 BÎRZA I – *Radiodiagnostic clinic.* Editura Medicală, București, 1965:86
3 CAMBELL's – *Operative Orthopaedics.* Edited by AH Crenshaw, CV Mosby, St Louis, Washington, 1992
4 DEAK P – *Diagnostik der Knocher und Gelenkkrankheiten.* Akadémiai Kiadó Budapest, 1966:72-73
5 ORENDI C – *Knochen, Gelenk und Wechteilerkrankungen im Röntgenbild.* Veb. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1968:93-94
6 PANA I, ROVENȚA N, VLĂDĂREANU M – *Radiodiagnostic osteo-articular.* Editura Medicală, București, 1977:282-283
7 DELAHAYE RP, LAURENT H, MASONBRE A – *Les aspects radiologiques de l'hydatidose osseuse.* J Radiol, 1996; 48:269-276
8 PROCA E – *Tratat de Patologie Chirurgicală.* Editura Medicală, București, vol 3, 1988:135-136
9 STEINER G – *Zur Röntgenmorphologie des Echinokokkus.* Röntgenpraxis, 1981; 3:45-46
10 VIZKELETI T – *Az ortopédia tankönyve.* Semmelweis Kiadó Budapest, 1995:98-99

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
GEORGE EMIL PALADE
19 45

Particularităţi clinico-evolutive ale limfoamelor maligne nehodgkiniene cu debut extraganglionar

Galafteon Oltean, Smaranda Demian

În 67 de cazuri cu limfoame maligne nehodgkiniene cu debut extraganglionar au fost studiate manifestările clinice de debut şi tipul histologic în corelaţie cu evoluţia şi răspunsul terapeutic. Debutul acestor limfoame maligne nehodgkiniene este constatat la nivel gastro-intestinal (42,26%), splenic (32,83%) şi cutanat (11,94%) şi mai rar în alte ţesuturi sau organe (inel Waldeyer, măduvă osoasă, muşchi, os). Ele sunt mai frecvente la bărbaţi (71,64%) între 30-50 de ani (64,17%). Heterogenitatea lor se reflectă în manifestările clinice, adesea nespecifice, legate de organul sau ţesutul interesat. Tipul histologic cu malignitate intermediară este cel mai des constatat; în LMNH cu debut splenic, predomină formele cu malgnitate crescută (72,72%). Subfebrilităţile prelungite, modificarea stării generale, acuzele dispeptice şi pruritul cutanat reprezintă, cel mai adesea, manifestările clinice de debut. Răspunsul terapeutic este mai bun decât în limfoamele maligne nehodgkiniene cu debut ganglionar, ducând la remisiuni complete în 86,56% din cazuri şi la supravieţuire peste 5 ani la 59,70% dintre bolnavi. Se apreciază că LMNH cunosc o incidenţă relativ crescută a debutului extraganglionar (mai ales gastro-intestinal, splenic şi cutanat), sunt caracterizate printr-o heterogenitate clinică pronunţată, o evoluţie favorabilă şi o supravieţuire la 5 ani într-un procent important al cazurilor.

Cuvinte cheie: limfom nehodgkinian extraganglionar, aspecte clinice, remisie, supravieţuire.

In 67 cases of primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas (NHL), clinical aspects and histological type in correlation with evolution and therapeutical response were studied. Most frequently, primarily extranodal NHL occur in the gastrointestinal tract (42,26%), spleen (32,83%) and skin (11,94%) and rarely in other organs or tissues (Waldeyer ring, bone marrow, muscles, bone). These NHL are more frequent in males (71,64%), aged 30-50 (64,17%). Their heterogenity reflects in clinical aspects, usually unspecific and in relation to the affected organ (tissue). The histologic types of intermediate malignancy are more frequent in all forms, but in splenic NHL those with high malignancy are present in 72,72% of cases. Prolonged fever, alteration of performance, dyspepsia and skin pruritus are often early symptoms. Therapeutical response is better than in the ganglionar forms of NHL, RC is achived in 86,56% of cases, and 5 years survival is achieved in 59,70 of patients. The primary extranodal types of NHL have a high incidence (especially in gastro-intestinal tract, spleen and skin). They are characterized by a strong clinical heterogenity, a favorable evolution and a 5 years survival in most cases.

Key words: non-Hodgkin's extranodal lymphoma, clinical aspects, remission, survival.

Limfoamele maligne nehodgkiniene (LMNH) reprezintă mai mult de jumătate din totalitatea limfoamelor maligne şi aproximativ 3-5% din neoplasmele apărute la adulţi şi copii. Incidenţa lor reală a crescut cu aproape 60% în ultimele două decenii, cu o rată anuală de creştere de 3,3%, depăşind în acest sens oricare altă hemopatie malignă (boala Hodgkin, leucemiile etc).[1,2] Cel mai adesea, LMNH debutează în ganglionii limfatici. În aproximativ 30% din cazuri însă, LMNH prezintă multiple posibilităţi de debut extraganglionar, cu o incidenţă în creştere în ultimii 20-30 de ani. Cele mai frecvente situsuri de debut extraganglionar, în ordine descrescândă, sunt stomacul, pielea, cavitatea orală şi faringele, intestinul subţire, creierul şi sistemul nervos central, colonul şi rectul. De fapt, LMNH pot debuta în oricare alt organ sau ţesut (plămân, sistem osos, pancreas, tiroidă, testicul etc.), dezvoltându-se din structurile limfatice existente la acest nivel.[3,4,5,6]

Scopul prezentei lucrări este acela de a studia unele aspecte clinico-evolutive şi particularităţi ale LMNH cu debut extraganglionar.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul nostru a fost efectuat retrospectiv asupra a 224 de cazuri cu LMNH internate în Compartimentul de Hematologie al Clinicii Medicale nr. 1 din Târgu - Mureş, în perioada 1989-1998.

Clinica Medicală 1, Compartimentul de Hematologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie:25.05.1998
Adresa pentru corespondenţă: Galafteon Oltean, Clinica Medicală nr. 1, UMF Târgu-Mureş

Din aceste cazuri au fost selectați un număr de 67 de bolnavi (29,91%) la care debutul bolii a fost extraganglionar. Datele clinice și paraclinice au fost culese fie direct de la bolnavi, fie din documentele existente la aceștia sau în evidența Compartimentului de Hematologie. Caracteristicile lotului de LMNH cu debut extraganglionar sunt prezentate în tabelul I.

Tabelul I. Caracteristicile lotului de LMNH cu debut extraganglionar (N=67 ; 29,91%)

CARACTERISTICI		Nr.	%
După sex:	Bărbați	48	71,64
	Femei	19	28,35
	sub 30 ani	15	22,38
După vârstă:	30 - 50 ani	43	64,17
	peste 50 ani	9	13,43

La acești bolnavi au fost studiați următorii parametri:

-incidența localizărilor de boală;

-manifestările clinice de debut;

-tipul histologic întâlnit;

-răspunsul la tratament și supraviețuirea bolnavilor.

REZULTATE

1. Studiind incidența localizărilor inițiale ale bolii (Tabelul II) am constatat că în lotul nostru debutul extraganglionar al LMNH este cel mai adesea la nivel gastro-intestinal, splenic și cutanat și într-un procent redus de cazuri în alte țesuturi și organe (inel Waldeyer, măduvă osoasă, sân, os, mușchi striat).

Tabelul II. Incidența localizărilor LMNH extraganglionare

DEBUTUL LMNH	Nr.	%	B/F
Gastro-intestinal (26 gastric;			
4 intestin subțire; 1 rect)	31	46,26	25/6
Splenic	21	31,34	13/8
Cutanat			
(7 micosis fungoid; 1 cu Ly B)	8	11,94	6/2
Inel Waldeyer	2	2,98	2/0
Măduvă osoasă	2	2,98	1/1
Osos	1	1,49	1/0
Muscular	1	1,49	0/1
Mamar	1	1,49	0/1
TOTAL	67	100,00	48,1

2. Manifestările clinice de debut sunt heterogene și frecvent nespecifice. Ele sunt, în general, legate de organul sau țesutul interesat. Tabelul III prezintă aspectele clinice întâlnite la bolnavii cu LMNH primare gastro-intestinale și la cei cu LMNH primare splenice.

Tabelul III. Manifestări clinice de debut în LMNH primare extraganglionare

Localizarea	Manifestarea clinică	Nr.	%
Gastro-	Dureri abdominale	21	67,74
intestinală	Scădere ponderală	20	64,51
(N=29)	Grețuri/vărsături	19	61,29
	Anemie	17	54,83
	Tumoare palpabilă	9	29,03
	Diaree	7	22,58
	Hematemeză/melenă	7	22,58
	Constipație	2	6,45
Splenică	St. subfebrile prelungite	20	90,90
(N=22)	Modificarea stării generale	16	72,72
	Jenă dureroasă abdominală	8	36,36
	Fenomene compresive	4	18,18

După cum se observă, manifestările digestive nu sunt diferite în LMNH cu debut gastro-intestinal față de cele ale unui adenocarcinom la acest nivel. Nici examenul endoscopic nu poate face diferențierea; în 21 de cazuri aspectul endoscopic este cel al unei tumori vegetante, în 6 cazuri este constatat un aspect ulcerat, iar în 4 cazuri este prezentă o infiltrare difuză gastrică sau intestinală. Examenul histopatologic este singurul care tranșează diagnosticul (ca și în cazul LMNH primare splenice). În LMNH cu debut cutanat manifestările clinice cuprind, cel mai adesea, erupții eritematoase pruriginoase (în micosisul fungoid) sau leziuni sub forma tumoretelor cutanate (în LMNH cu limfocite B). În LMNH primare osoase, durerile osoase locale asociate uneori cu o masă tumorală palpabilă reprezintă aspectul clinic constatat la prezentarea la medic; examenul radiologic evidențiază, de regulă, leziuni litice osoase. În general, stările subfebrile prelungite, modificarea stării generale, pruritul și manifestările cutanate reprezintă, cel mai adesea, manifestările clinice de debut ale acestui grup de LMNH.

3. Aspectul histopatologic al LMNH cu debut extraganglionar din cazuistica noastră este prezentat în tabelul IV. Tipul histologic cu malignitate intermediară este cel mai des constatat în majoritatea localizărilor, iar în LMNH cu debut splenic, formele cu malignitate crescută sunt mai frecvente.

4. Analizând răspunsul terapeutic și supraviețuirea lotului de bolnavi cu LMNH cu debut extraganglionar, am constatat faptul că aplicarea polichimioterapiei citostatice de tip CVP (ciclofosfamidă, vincristin, prednison) sau

Tabelul IV. Aspectul histopatologic al LMNH cu debut extraganglionar

Tipul de LMNH	MS (Nr.%)	MI (Nr.%)	MC (Nr.%)
Gastro-intestinal (N=31)	3 (9,67)	21 (67,74)	7 (22,58)
Splenic (N=21)	---	6 (27,27)	15 (71,42)
Cutanat (N=8)	2 (25)	4 (50)	2 (25)
Sfera ORL (N=2)	---	1	1
Măduva osoasă (N=2)	2	---	---
Osos (N=1)	---	1	---
Mamar (N=1)	---	1	---
Muscular (N=1)	---	1	---
TOTAL (N=67)	7 (10,44)	35 (52,23)	25 (37,31)

Tabelul V. Răspunsul terapeutic în LMNH cu debut extraganglionar

Debutul LMNH	RC	RP
Gastro-intestinal (N=31)	26	5
Splenic (N=21)	21	—
Cutanat (N=8)	5	3
Sfera ORL (N=2)	2	—
Măduva osoasă (N=2)	2	—
Osos (N=1)	—	1
Mamar (N=1)	1	—
Muscular (N=1)	1	—
TOTAL (N=67)	58 (86,56)	9 (13,43)

Tabelul VI. Supraviețuirea la 5 ani a bolnavilor cu LMNH cu debut extraganglionar

Localizarea LMNH	Nr. cazuri	%
Gastro-intestinal (N=31)	20	64,51
Splenic (N=21)	13	61,90
Cutanat (N=8)	5	62,50
Măduvă osoasă (N=2)	1	50,00
Muscular (N=1)	1	100,00
TOTAL (N=63)*	40	63,49

* În alte 4 cazuri, evoluția bolnavilor nu a atins încă o durată de 5 ani de la începerea terapiei.

CHOP (ciclofosfamidă, antraciclină, oncovin, prednison), frecvent după ablația chirurgicală a leziunii limfomatoase duce, în 86,56% din cazuri, la o remisiune completă a bolii (Tabelul V). De asemenea, în acest tip de LMNH supraviețuirea la 5 ani (Tabelul VI) este obținută la 59,70% dintre bolnavi. Aceste rezultate sunt superioare celor obținute în LMNH cu debut ganglionar, pentru oricare din tipurile histopatologice constatate.

DISCUȚII

Debutul extraganglionar al LMNH este extrem de variat, el putându-se produce în oricare organ sau țesut. Aproape toate studiile din literatura de specialitate relatează despre localizările primare gastrice sau intestinale ca cele mai frecvente situsuri de debut al LMNH (30-45% din cazurile cu debut extraganglionar). Faptul este explicat prin acțiunea unor factori toxici din mediul înconjurător, îndeosebi la bolnavii cu o afectare a imunității; mai recent, acestor factori li s-a adăugat și infecția cu *Helicobacter pylori*.[7,8] În lotul nostru de bolnavi, incidența debutului gastric al LMNH este mai crescută (46,26% din formele extraganglionare), ca și cea a LMNH cu debut splenic (31,34%). În privința limfoamelor primare splenice, apreciate ca fiind rare,[9] nu găsim o explicație a acestei diferențe. Nu este exclus ca unele din aceste forme să debuteze totuși în ganglionii abdominali profunzi, diseminarea și manifestarea splenică fiind însă mai evidente clinic.

Deși manifestările clinice de debut ale LMNH primar extraganglionare nu sunt specifice (subfebrilități prelungite, modificarea stării generale etc.), în timp (câteva luni) se conturează o simptomatologie care orientează înspre un organ (țesut) sau altul. Limfoamele gastrointestinale se prezintă clinic și endoscopic similar unui neoplasm situat la acest nivel și numai examenul histopatologic tranșează diagnosticul. În formele cutanate (mai ales în micosisul fungoid) debutul este identic cu cel al altor afecțiuni dermatologice și aproape fără excepție bolnavii sunt îndreptați înspre acest serviciu.[10] Recent au fost sistematizate LMNH cutanate cu celule B, mai frecvente decât s-a crezut inițial, cele mai importante subtipuri fiind formele cu celule ale centrului folicular și imunocitoamele.[11]

La bolnavii studiați am găsit, în majoritatea cazurilor, aspecte histologice cu grad intermediar (52,23%) sau crescut (37,31%) de malignitate. În ansamblu, datele sunt asemănătoare cu cele din alte studii.[12,13] În privința LMNH primare splenice, incidența formelor cu malignitate înaltă din lotul nostru este semnificativ mai crescută (71,42%), pe când în limfoamele cu debut medular am întâlnit doar aspecte histopatologice de malignitate redusă.

Este în general acceptat că evoluția LMNH cu debut extraganglionar este mai favorabilă decât cea a formelor ganglionare.[14,15,16] Rata RC se apropie de 98-100% în cazul utilizării poli-

chimioterapiei citostatice, îndeosebi în localizările care au permis inițial exereza chirurgicală (gastrice, intestinale, splenice, alte țesuturi) și nu au avut o extindere importantă a bolii în afara organului inițial afectat. Noi am reușit obținerea de RC în toate cazurile cu debut splenic și în 26 din cele 31 de LMNH cu debut gastro-intestinal. Deși de regulă răspunsul terapeutic este favorabil, în limfoamele cutanate se înregistrează adesea situații în care apare rezistența terapeutică sau recăderea precoce. Acest lucru este valabil atât în micosisul fungoid, cât mai ales în limfoamele cu celule B.

Evoluția și răspunsul la tratament se corelează cu supraviețuirea acestor bolnavi. În general, peste 60% dintre ei (63,49% în lotul nostru) înregistrează o supraviețuire la 5 ani, adesea fără recăderi ale bolii. Trebuie menționat însă că elementul prognostic principal este reprezentat de tipul histologic, de gradul de extindere a bolii și de posibilitatea îndepărtării chirurgicale a întregii mase tumorale.

CONCLUZII

1.LMNH recunosc o incidență relativ crescută a debutului extraganglionar (29,91%), îndeosebi la bărbați.

2.Limfoproliferarea primară extraganglionară poate interesa orice organ sau țesut, cel mai adesea fiind vorba despre tractul gastro-intestinal, splină și piele.

3.Tipul histologic cu malignitate intermediară este întâlnit în majoritatea cazurilor, cu excepția LMNH splenice (mai frecvent cu malignitate crescută).

4.Manifestările clinice sunt heterogene; stările subfebrile prelungite, afectarea stării generale, tulburările dispeptice și pruritul cutanat reprezintă, cel mai adesea, manifestările clinice de debut.

5.Evoluția LMNH cu debut extraganglionar este favorabilă, cu o supraviețuire la 5 ani în 63,49% din cazuri.

BIBLIOGRAFIE

1 Greiner Tc - *Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: A Review*, Diagn Oncol, 1994-95; 4:26-32

2 Weisenburger Dd - *Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent findings regarding an emerging epidemic*, Ann Oncol, 1994; 5, suppl. 1:19-24

3 Brousse N, Jarry A, Cerf-bensussan F - *Lymphomes des tissus lymphoides annexees aux muqueuses (MALT)* în "Lymphomes non hodgkiniens" (ed Solal-Celigny, Brousse N), Ed Frison-Roche, Paris, 1993:167-169

4 Greiner Tc, Medeiros Lj, Jaffe Es - *Non-Hodgkin's lymphoma*, Cancer, 1995; 75:370-380

5 Oltean G, Simu G - *Limfoamele maligne*, Editura Veritas, Târgu-Mureș, 1997:247-286

6 Gale Rp, Waldmann Ta, Armitage Jo et al - *Recent progress in B- and T-cell lymphomas*, Annal Oncol, 1994; 5:689-696

7 De La Torre G, Depadt G, Cappelaere P et al - *Lymphomes malins non Hodgkiniens a localisation primitive gastro-intestinale. Aspects therapeutiques.*, Bull Cancer, 1989; 76:707-716

8 Ruskone-fourmestraux Agnes - *Helicobacter pylori et lymphome gastrique*, Hepato-Gastro, 1996; 2:91-95

9 Touboul E, Beral Hm, Raphael M et al - *Lymphomes non-Hodgkiniens spleniques primitifs*, Sem Hop Paris, 1988; 64:2563-2570

10 Gabarre J, Bikandou B, Binet Jl - *Localisation des lymphomes*, Rev Prat (Paris), 1993; 43:1638

11 Kerl H, Cerroni L - *The morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphomas*, Arch Dermatol, 1996; 132:1376-1377

12 Roustos Dh, Hottenrott C, Encke A et al - *Primary gastric lymphomas: a clinicopathologic study with literature review*, Surg Oncol, 1994; 3:115-125

13 Portlock Cs - *Non-Hodgkin's lymphoma*, în "Neoplastic Diseases of the Blood" (eds Bennet JC, Plum F), WB Saunders, Philadelphia,1996:944

14 Buzzoni R, Colleoni M, Nelli Patrizia et al - *Results of a salvage regimen in refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma*, Leukemia and Lymphoma, 1994; 14:121-128

15 Engert A - *Current and future strategies for advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma*, Res Clin Forums, 1996; 18:21-27

16 Salles G, Shipp Ma, Coiffier B - *Chemotherapy of non-Hodgkin's aggressive lymphomas*, Semin Hematol, 1994; 31:46-49

Modificări biochimice în perioada creșterii și maturării legumelor și fructelor

Alexandrina Oșan[1], Aura Rusu[1], Korodi Adél[2]

S-a urmărit activitatea polifenoloxidazei (PPO) și ascorbicoxidazei (AO) corelate cu substratele lor specifice -polifenolii și acidul ascorbic- în perioada de creștere și maturare la morcov, pătrunjel, măr și măr gutui. S-au stabilit variații în limite largi în funcție de specie și perioada de dezvoltare. Conținutul în polifenoli este superior în prima perioadă de creștere a fructelor studiate. Cu excepția merelor gutui concentrația în acid ascorbic este dublă sau mai mare în perioada de maturare comparativ cu cea inițială. Activitatea PPO și AO în mărul gutui a prezentat creșteri semnificative în perioada de creștere, comparativ cu celelalte produse studiate.

Cuvinte cheie: polifenoloxidază, ascorbicodoză, legume, fructe

We have followed up the activity of polyphenoloxidase (PPO) and ascorbicoxidase (AO) correlated with their specific substrata -polyphenols and ascorbic acid- in the period of growth and maturization, in carrot, parsley, apple and quince. There were wide variations as for species and stages of development. The polyphenol content is higher in the first period of growth of the fruits studied. Excepting quince, ascorbic acid concentration is double or higher in the period of maturization as compared with the initial stage. PPO and AO activity in quince showed marked increases in the period of growth in comparison with the other produces studied.

Key words: ascorbicoxidase, polyphenoloxidase, fruits, vegetables

Legumele și fructele ocupă un rol important în alimentație prin aportul de vitamine și substanțe minerale, care este esențial pentru buna desfășurare a proceselor metabolice în organismul uman. În acest sens, o alimentație rațională trebuie să aibă în vedere cele două cerințe nutriționale "cât mai multe legume și fructe în alimentație" și "nici o zi fără legume și fructe",[1] iar cantitativ aceasta trebuie să reprezinte între 15-17% din rația alimentară.[2]

Realizarea acestor obiective impune necesitatea cunoașterii compoziției chimice a legumelor și fructelor precum și a modificărilor calitative care au loc în perioadele de creștere, maturare și valorificare, ca cerințe obligatorii în scopul stabilirii valorii nutritive și perfecționării tehnologiilor de păstrare și menținere a calității acestor produse pe o perioadă cât mai lungă și cu pierderi minime.

Mecanismele proceselor bichimice care au loc în legume și fructe prezintă o serie de particularități, unele dintre ele discutabile, iar transformările calitative, consecință a interdependenței între procesele metabolice și acțiunea factorilor de mediu sunt intense și continue.

Cercetările noastre au urmărit variația activității polifenoloxidazei (PPO) și a ascorbicoxidazei (AO) în corelație cu substratele lor specifice (polifenolii și acidul ascorbic) în perioada creșterii și maturării unor legume și fructe.

MATERIALE ȘI METODE

Au fost luate în studiu următoarele legume și fructe: morcov, pătrunjel, măr și măr gutui.

În diferite perioade de dezvoltare, respectiv în lunile iunie, iulie și octombrie s-au determinat următorii parametri:

-polifenolii totali după F.R.a X-a[3] și s-au exprimat în mg acid cafeic /100g produs proaspăt;

-acidul ascorbic total prin metoda cu reactiv Tillmans[4] și s-a exprimat în mg acid ascorbic/100g produs proaspăt;

-PPO prin metoda Margna,[4] iar activitatea enzimatică s-a exprimat în mg acid ascorbic/min/100g produs proaspăt;

-AO prin metoda Margna,[4] iar activitatea enzimatică s-a exprimat în mg acid ascorbic/100g produs proaspăt.

[1]Disciplina de Biochimie-Chimie sanitară și Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[2]student anul V Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție: 15.01.1997
Adresa pentru corespondență: Alexandrina Oșan, Disciplina de Biochimie, UMF Târgu - Mureș, str. Gh Marinescu nr 38

Rezultatele obţinute au fost calculate statistic după testul "t" Student.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Conţinutul în polifenoli totali (Figura1) este diferit, în prima perioadă de vegetaţie, în legume, comparativ cu fructele studiate. Astfel, la morcovi conţinutul în polifenoli, de la 1,2mg/100g în luna iunie, este de aproximativ 10 ori mai mare în luna iunie pentru ca în perioada de maturare să scadă la o valoare de 4,66mg/100g , iar în pătrunjel creşte continuu până în luna octombrie.

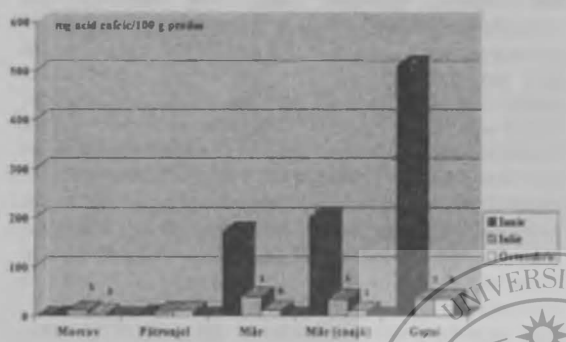


Figura 1. Variaţia conţinutului în polifenoli totali. (x- diferenţă semnificativă faţă de luna iunie)

În cazul fructelor s-au stabilit valori mult mai mari ale conţinutului în substanţe fenolice la începutul perioadei de creştere, respectiv 171mg/ 100g pulpă de măr şi 510mg/100g măr gutui, valori care scad semnificativ la măr până la maturare iar în mărul gutui după luna iulie nu se mai produc modificări.

Substanţele fenolice, cu largă răspândire în legume şi fructe, participă (cel puţin unele dintre ele) în procesul de respiraţie prin sistemul polifenolic-PPO ca transportori intermediari de hidrogen pe care îl preiau de la $FADH_2$ prin intermediul formelor lor oxidate. De asemenea, au acţiune bactericidă şi fungicidă, iau parte la realizarea gustului, aromei şi culorii, contribuind la brunificarea lor (enzimatică şi neenzimatică), la limpezirea vinurilor şi a sucurilor.

În literatura de specialitate se apreciază că au loc creşteri ale conţinutului în substanţe fenolice, în perioada de creştere a legumelor şi fructelor, până la o valoare maximă, după care scade semnificativ pe parcursul maturării şi păstrării.[1] Singleton şi Esau[5] scot în evidenţă faptul că îngrăşămintele cu P şi K determină creşterea conţinutului de taninuri în struguri, în timp ce irigaţiile şi precipitaţiile abundente reduc acest conţinut.

Scăderea concentraţiei compuşilor fenolici se poate explica prin posibilitatea de a fi folosiţi ca substrat oxidativ, posibilitatea transformării lor în alţi compuşi organici sau a insolubilizării lor. Catechinele au tendinţa de a se condensa în timpul maturării şi păstrării fructelor, ceea ce duce, odată cu creşterea gradului de condensare, la reducerea gustului astringent. De asemenea, este posibil ca flavanii cu grad ridicat de condensare să se lege de alţi compuşi celulari, ceea ce le scade solubilitatea.

Acidul ascorbic variază în limite mari pe parcursul perioadei de creştere şi maturare (Figura 2). Cu excepţia gutuilor, la toate legumele şi fructele studiate s-au stabilit creşteri semnificative ale concentraţiei de acid ascorbic,ajungându-se la valori cel puţin duble, dar şi mai mari în luna octombrie comparativ cu perioadele anterioare. La mere s-a determinat un conţinut mai mare de acid ascorbic în coajă, care este cu 29% mai mare în perioada de coacere, comparativ cu valorile determinate în pulpă. În cazul merelor gutui, faţă de valoarea iniţială, în luna iulie s-au găsit valori cu 50% mai mici, pentru a creşte din nou în perioada de coacere la valori apropiate de cele iniţiale.

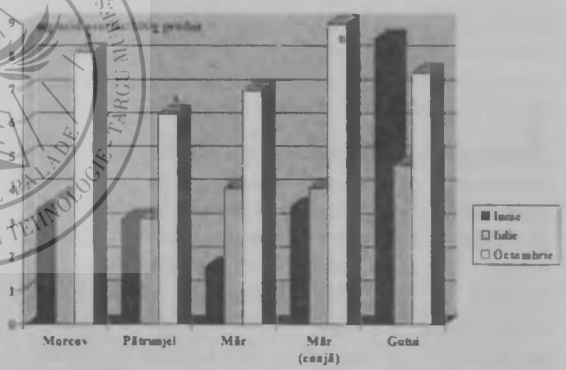


Figura 2. Variaţia conţinutului în acid ascorbic. (x- diferenţă semnificativă faţă de luna iunie)

În ţesuturile vegetale sistemul acid ascorbic-acid dehidroascorbic formează un sistem redox foarte important, cu numeroase implicaţii metabolice. Conţinutul în acid ascorbic variază pe parcursul perioadei de creştere şi maturare a legumelor şi fructelor; creşte prin aplicarea îngrăşămintelor şi descreşte în cazul folosirii erbicidelor de tip Prometrin.[1]

La tomatele recoltate parţial coapte, conţinutul în acid ascorbic este mai scăzut cu 7mg / 100g faţă de cele coapte. De asemenea, la tomatele recoltate la maturitate în verde şi postmaturate la 10°C, creşterea conţinutului în acid ascorbic a fost de 8,1 mg/100g faţă de numai 1,6 mg/100 g la tomatele postmaturate la 20-22°C.[1] Cercetările efectuate în perioada

maturării merelor au stabilit că proporţia de acid ascorbic creşte, iar cea de dehidroascorbic scade.[5] Vitamina P şi unele substanţe tanante, printr-un rol protector, acţionează în sensul frânării vitezei de degradare a acidului ascorbic în legume şi fructe.[7]

Activitatea PPO pe parcursul creşterii şi maturării legumelor şi fructelor studiate (Figura 3) variază diferit în funcţie de soi şi perioada de dezvoltare . La morcov, activitatea PPO este maximă în luna iunie, scade în iulie şi creşte din nou la maturitate. Pentru pătrunjel s-au stabilit valori mari în luna iunie pentru a scădea cu 44% în perioada de maturare. În pulpa de măr s-au stabilit scăderi continue ale activităţii PPO iar în coajă, după o scădere de 31% în luna iulie, activitatea PPO s-a menţinut constantă şi în perioada de maturitate. Activitatea PPO în mărul gutui este superioară în luna iunie (90mg acid ascorbic/min/100 g), valoare ce poate fi corelată cu conţinutul ridicat de polifenoli în această perioadă; scade în luna iulie cu 31% şi aproximativ de 10 ori în perioada de maturare. De fapt, această activitate intensă a PPO corelată cu conţinutul ridicat de compuşi fenolici poate explica brunificarea rapidă a merelor gutui pe porţiunea tăiată sau lovită.

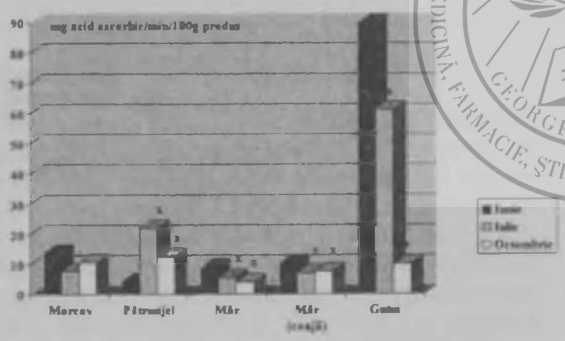


Figura 3. Variaţia activităţii PPO. (x- diferenţă semnificativă faţă de luna iunie)

PPO este o Cu-oxidază cu rol în oxidarea terminală, catalizând oxidarea aerobă a o-difenolilor la o-chinone,[6] care sunt substanţe instabile datorită tendinţei lor de condensare cu formare de compuşi de culoare închisă. Stabilitatea chinonelor scade cu creşterea masei moleculare şi a numărului de grupări fenolice. Ca substrat, PPO poate utiliza şi esterii acidului hidroxicinamic, mono- şi diflavonelor. Produşii oxidaţi pot oxida alte componente cum sunt glicozidele flavonice şi antocianii care nu sunt atacate direct de PPO.[1]

Cercetări în acest domeniu au pus în evidenţă faptul că PPO îşi intensifică activitatea în timpul creşterii tomatelor, urmată de o scădere la maturitate,[7] iar modificarea conţinutului în antociani în timpul maturării produselor horticole este legată de activitatea PPO, care este intensă până la începutul maturării, după care scade.

AO este tot o Cu-oxidază care oxidează acidul ascorbic la acid dehidroascorbic, acţionând ca oxidază terminală în procesul de respiraţie. Din figura 4, în care este prezentată dinamica variaţiei activităţii AO în diferite perioade ale dezvoltării legumelor şi fructelor luate în studiu, se observă, de asemănea, variaţii mari în funcţie de specie şi perioadă. Astfel, la morcov maximul de activitate a AO este în luna iunie şi scade cu 56% în perioada de maturare. Activitatea AO din pătrunjel, după un maxim în luna iulie scade în luna octombrie la valori apropiate de cele iniţiale.

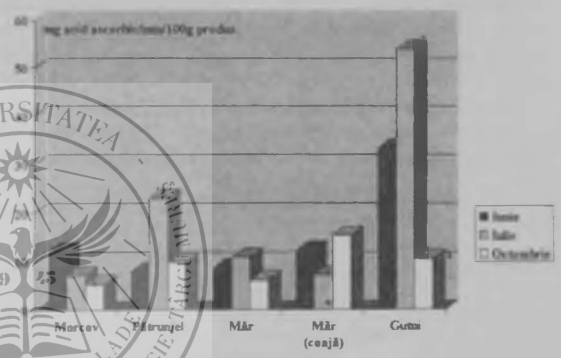


Figura 4. Variaţia activităţii AO. (x- diferenţă semnificativă faţă de luna iunie)

În coaja de măr activitatea AO este aproximativ de două ori mai mare la maturitate comparativ cu pulpa, iar în mărul gutui AO este mult mai activă la începutul perioadei de creştere, cu un maxim în luna iulie (de 5 ori mai mare comparativ cu pulpa de măr), pentru a scădea cu 68% în luna octombrie.

CONCLUZII

1.Conţinutul în polifenoli variază mult în funcţie de specie şi perioada de dezvoltare. Merele şi merele gutui au un conţinut ridicat de substanţe fenolice în perioada iniţială de creştere (iunie).

2.Acidul ascorbic variază în limite largi pe parcursul perioadei de creştere; cu excepţia merelor gutui, s-au stabilit valori superioare în perioada de maturare comparativ cu perioada iniţială.

3.Activitatea PPO şi AO prezintă variaţii mari în funcţie de specie şi perioadă, cu valori crescute ale activităţii PPO şi AO în mărul gutui în perioada de creştere (iunie şi iulie).

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE GEORGE EMIL PALADE TÂRGU MUREȘ 19 25

BIBLIOGRAFIE

1. Gherghi A, Burza I, Margineanu L, Denus Steliana, Dobreanu M, Pattantyus K - *Biochimia şi fiziologia legumelor şi fructelor*, Ed Acad, Bucureşti, 1983
2. Gonţea I. - *Alimentaţia raţională a omului*, Ed did şi ped, Bucureşti, 1971
3. ***F.R. a X-a*, Ed Med, Bucureşti, 1993:334-335
4. Niţă Cătălina - *Cercetări privind activitatea enzimatică a unor extracte obţinute din specia Chelidonium Majus*, Târgu - Mureş, 1995
5. Singleton VL, Esau P - *Phenolic substances in grapes and wine and their significances*, Academic Press, New York, 1969:135
6. Valero E, Varon R, Garcia-Carmona F - *The inhibition of polyphenol oxidase by L-Cysteine* Biochem J, 1991, 277:869-874
7. Hulme AC - *The Biochemistry of Fruits and their Products*, Academic Press, London, New York, 1970

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Considerații etiopatogenice, clinice și paraclinice asupra a 56 copii cu encopreză

Elisabeta Racoș[1], Constantin Rusnac[2]

Autorii au studiat 56 cazuri de encopreză internate între 1992 și 1996 în Clinica de Neuropsihiatrie Infantilă din Târgu-Mureș, 40 băieți și 16 fete, cu vârsta cuprinsă între 4,4 ani și 17 ani. Cei mai afectați au fost copiii între 7 și 10 ani (46,4% din cazuri), iar asocierea mai frecvent întâlnită a fost cu enurezia (57,1% din cazuri). La 2/3 din cazuri encopreza s-a dovedit a fi primară, iar la 66% dintre copii au fost prezente diferite semne neurologice; 64,3% au prezentat tulburări de comportament și concomitent un coeficient de inteligență între 60-80. Modificări EEG s-au întâlnit la 78,6% dintre copiii encopretici. Antecedente patologice ante-, peri- și postnatale au fost găsite la 66% dintre copii, ceea ce pledează alături de modificările EEG, pentru determinarea organică a manifestărilor encopretice la copil.

Cuvinte cheie: encopreză, copil

The authors have studied 56 cases of encopresis hospitalized between 1992 and 1996 in the Child Neuropsychiatry Clinic of Tg.Mureș, 40 boys and 16 girls, with ages between 4,4 and 17 years old. The most affected were the children between 7 and 10 (46,4% of cases), but the most frecquent association was with enuresis (57,1% of cases). In 2/3 of cases encopresis was primary but in 66% of cases there were some different neurologic signs; 64,3% presented troubles of behaviour and at the same time a coefficient of intelligence between 60 and 80. EEG's changes were found in 78,6% of encopresis children. The pathologic antecedents ante-, peri- and postnatals were found in 66% of children. This outcome pleads for the organic determinations of encopresis manifestations in children.

Key words: encopresis, child

Encopreza este pierderea fără control conștient a materiilor fecale la persoane fără leziuni ale măduvei sacrate și/sau ale arcurilor reflexe somato-vegetative sacrate.[1,2] Se poate vorbi de encopreză numai după vârsta de 4 ani, până atunci lipsa de control a eliminării materiilor fecale fiind expresia dezvoltării insuficiente a cortexului cerebral, adică a eșalonului conștient de reglare a funcționalității recto-anale.[3]

Pierderile de fecale pot fi unice sau repetate, survenind de obicei în timpul zilei, dar pot apare mult mai rar și nocturn, însă numai la acei copii care prezintă manifestări encopretice în timpul zilei.[4,5]

Encopreza poate fi primară sau secundară și survine foarte rar izolat, fiind însoțită de obicei de alte manifestări paroxistice ca pavor nocturn, automatism ambulator etc., dar de cele mai multe ori de enurezie.[6,7]

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul nostru a fost efectuat pe un număr de 56 copii cu encopreză, internați și investigați în Clinica de Neuropsihiatrie Infantilă Târgu - Mureș în perioada 1992-1996 (40 băieți și 16 fete, cu vârsta cuprinsă între 4,4 și 17 ani). Pacienții au fost supuși unei anamneze amănunțite privind perioada ante- și perinatală, precum și dezvoltarea psihomotorie ulterioară, de asemenea unui minuțios examen somatic general, examen neurologic, examen psihic și unor examinări paraclinice: EEG, examen psihologic (QI după metoda Raven), examen radiologic (irigografie), examen parazitologic.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din studiul nostru, în concordanță și cu datele din literatură,[1,2,3,5] reiese că encopreza este o afecțiune destul de rară, reprezentând doar 1,09% din totalul internărilor în Clinica de Neuropsihiatrie Infantilă din Târgu - Mureș în perioada 1992-1996. Într-un studiu anterior efectuat de B Aşgian și O Corfariu în urmă cu 15 ani, cuprinzând perioada 1975-1982, se arată că s-au internat în aceeași clinică un număr de 44 bolnavi cu encopreză, ceea ce a reprezentat sub 1% din totalul internărilor (0,9%).[1]

[1]Clinica de Neuropshiatrie Infantilă Târgu - Mureș
[2]Clinica de Pediatrie nr. 3, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 25.03.1997
Adresa pentru corespondență: Elisabeta Racoș, Clinica de Neuropshiatrie Infantilă Târgu - Mureș

Boala este mai frecventă la băieți, raportul față de fete găsit de autorii mai sus citați fiind de 4:1; în studiul nostru raportul B:F a fost de 2,5:1.

Cea mai frecvent afectată grupă de vârstă în materialul nostru, a fost cea cuprinsă între 7-10 ani (46,4%), urmată de grupa de vârstă 4-7 ani (32,5%); în studiul efectuat de B Aşgian şi O Corfariu,[1] vârsta afectată cu predilecție a fost cuprinsă între 4 și 9 ani.

În studiul efectuat de noi s-a constatat o tendință de scădere a frecvenței afecțiunii în perioada 1992-1996, de la 6,1% la începutul perioadei la 5% la sfârșitul ei (raportat la copiii cu manifestări paroxistice internați), scădere nesemnificativă din punct de vedere statistic ($p>0,05$). Totuși, ea poate fi explicată prin creșterea calității actului medical, cu reducerea riscului de leziuni cerebrale organice prin factori ante-, peri- și postnatali, lucru subliniat și de alți autori,[8,9] dar și prin schimbarea unor obiceiuri alimentare și creșterea nivelului de educație sanitară a populației.

Ca și enurezia, encopreza poate fi primară sau secundară. Dintre cazurile noastre de encopreză, 2/3 (60,2%) s-au dovedit a fi primare, prin lipsa instalării controlului sfincterian și aproape 40% (39,8% din cazuri) au fost secundare, prin pierderea controlului odată instalat datorită intervenției unor factori intercurenți (infecțioși, toxici, traumatici etc.). Pentru comparație cu datele furnizate de alți autori prezentăm tabelul I.

Așa cum rezultă din acest tabel, din totalul cazurilor noastre de encopreză, un număr de 32 (57,1%) au fost asociate cu enurezie, 14 respectiv 25,1% din cazuri au fost asociate cu alte manifestări paroxistice și doar 10 cazuri (17,8%) au fost encopreze izolate, singulare. Asocierea cu enurezia pare să fie - și în cazul autorilor la care ne-am referit pentru comparație - cea mai frecventă.

La examenul neurologic, 37 pacienți (66%) au prezentat diferite semne neurologice (piramidale, extrapiramidale, cerebeloase etc.), iar 36 (64,3%) au asociat diferite deficite intelectuale (intelect liminar, debilitate mintală) și/sau diferite tulburări de comportament, practic numai 10 copii encopretici nu au prezentat tulburări neuro-psiho-intelectuale (15,4%), cei 36 pacienți cu deficite intelectuale având la examenul psihologic un coeficient de inteligență (QI) cuprins între 60-80.

Frecvența mare a tulburărilor neuro-psihice la copiii noștri s-a tradus și prin faptul că doar 12 (21,4%) dintre ei au avut un traseu E.E.G. normal, la restul de 44 (78,6% din cazuri) constatându-se disritmii lente sau iritative, simetrice sau asimetrice ori descărcări de grafoelemente patologice focalizate sau "în basculă", așa precum au găsit (în proporții asemănătoare) și alți autori.[1,3,7,10]

Legat de aceste modificări E.E.G. și mai ales de cele neuropsihice constatate la copiii noștri cu encopreză, ceea ce trebuie subliniat este faptul semnalat și de alți cercetători[2,3,9,10] că, în antecedentele lor, adeseori încărcate, au figurat la 37 din cazurile noastre (66%): traumatisme perinatale, asfixie albastră, boli eruptive sau infecțioase neeruptive cu hipertermie și convulsii, meningoencefalite, traumatisme cranio-cerebrale etc., tot atâtea circumstanțe patologice care au dus la constituirea unor leziuni cerebrale care au stat la baza producerii manifestărilor encopretice.

În sfârșit, la cazurile cu encopreză secundară, prin examene radiologice (irigoscopie respectiv irigografie) s-a putut evidenția la 15 cazuri din 18 prezența unui megadolicocolon ca substrat organic, determinând și întreținând insuficiența funcțională a sfincterului și, pe plan clinic, o constipație cronică.

Examenele coproparazitologice repetate, pozitive la unii dintre pacienți, au avut darul să elimine o parazitoză intestinală ca și cauză a encoprezei, aceasta manifestându-se în continuare la copiii tratați și vindecați de paraziți intestinali, ca și la cei fără parazitoze intestinale.

CONCLUZII

1. Studiind manifestările paroxistice cerebrale neepileptice la copiii internați în Clinica de Neuropsihiatrie Infantilă din Târgu - Mureș între 1992-1996 am constatat că encopreza a avut o incidență de 1,09% din totalul internărilor în perioada sus menționată.

Tabelul I. Date comparative privind studiul copiilor encopretici

Autorii	Nr. cazuri	Perioada analizată	% din internări	Raport B/F	Vârsta predilect afectată	Primară / secundară	EEG patologic	Tulburări neuropsiho-intelectuale
B Aşgian şi O Corfariu	44	1975-1982	0,9	4/1	4-9 ani	59,1% / 40,9%	97,7%	65,9%
Racoş Elisabeta şi C Rusnac	56	1992-1996	1,09	2,5/1	7-10 ani	60,2% / 39,8%	78,6%	66%

2. Vârsta cea mai frecvent afectată a fost cea cuprinsă între 7 şi 10 ani iar sexul cel mai afectat a fost cel masculin, raportul B:F fiind la cazurile noastre de 2,5:1.

3. Asocierea cea mai frecventă a fost cu enurezia (în 57,1% din cazuri), 25,1% dintre copii asociind alte manifestări paroxistice şi doar 17,8% respectiv 10 copii prezentând encopreză izolată, singulară.

4. Un număr de 37 copii din cei 56 cu encopreză (66%) au prezentat semne neurologice, iar 36 (64,3%) tulburări de comportament şi/sau diferite deficite intelectuale (QI între 60-80).

5. Antecedente patologice ante-, peri- şi postnatale au prezentat 37 respectiv 66% dintre copiii encopretici şi legat de aceasta, 44 adică 78,6% au avut trasee E.E.G. modificate în sens patologic.

BIBLIOGRAFIE

1 Asgian B, Corfariu O - *Epilepsia şi convulsiile la copil*, Ed Medicală, Bucureşti, 1984:129-138

2 Michaux L, Duche D - *Trouble de l'affectivité. Encopresie*. In: Psychiatrie infantile (sub red. L. Michaux), Ed Flammarion, Paris, 1967:215-270

3 Asgian B, Kovács Renate - *Encopreza*. In: Patologia sistemului nervos vegetativ (sub red. L. Popoviciu, I. Hăulică), Ed Medicală, Bucureşti, 1982:521-537

4 Ajuriaguera J - *Psychiatrie de l'enfant*. Masson et Cie, Paris, 1980:187-189

5 Livingston S, Berman W et al - *The diagnosis and treatment of convulsive and non-convulsive disorders in children*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, 1975:232-246

6 Popescu V, Arion C, Dragomir D - *Convulsiile şi epilepsia la copil*. Ed Medicală, Bucureşti, 1989:132-140

7 Popoviciu L - *Manifestări paroxistice cerebrale neepileptice*. Ed Medicală, Bucureşti, 1978:273-297

8. Brett EM - *Pediatric Neurology*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983:215-223

9 Sarnat HB, Sarnat MS - *Encephalopathy following fetal distresse*. Arch Neurol, 1986; 33:637-704

10. Asgian B - *Studii electroclinice în encopreză*. Revista de Medicină şi Farmacie din Târgu - Mureş, 1982; 28:124-129

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Orificiile accesorii ale mandibulei la om (foramina accesoria mandibulae)

Rácz Ludovic

Studiul de faţă îşi propune să inventarieze, să stabilească topografia şi să interpreteze rolul orificiilor accesorii ale mandibulei la om. Cercetarea s-a efectuat pe 42 capete umane de adult (între 30-80 de ani, parţial sau total edentaţi), pe 15 feţi de 6-9 luni, 32 mandibule macerate de adult şi 15 feţi de 6-9 luni. Cartografierea orificiilor supranumerare s-a realizat în raport cu segmentele mandibulare corespunzătoare grupelor de dinţi, cuprinzând sectoarele: incisiv, canin, premolar, molar şi retromolar. Pentru zona posterioară a mandibulei s-a considerat ca punct de referinţă lingula mandibulei. Drept cazuri particulare se socotesc orificiile situate pe crestele alveolare la edentaţi total şi pe condilul mandibulei în cazul feţilor. Întrucât topografia orificiilor supranumerare ale mandibulei s-a dovedit a fi inconstantă, autorul a grupat cazurile similare, raportând proporţia numerică a grupului respectiv la numărul total de cazuri. Orificiile accesorii ale mandibulei nu sunt lipsite de funcţionalitate. Prin ele trec colaterale desprinse din artera, vena şi nervul alveolar inferior, din vase temporale profunde, din artera şi nervul sublingual şi din artera facială, cu rol în vascularizaţia şi inervaţia mandibulei, a dinţilor şi parodonţiului. Se presupune că apariţia lor este determinată de anumiţi factori embriofetali legaţi de dezvoltarea şi erupţia dinţilor care implică surse suplimentare de vascularizaţie şi inervaţie.

Cuvânt cheie: orificiile accesorii ale mandibulei, vascularizaţia şi inervaţia suplimentară a mandibulei şi a parodonţiului.

This study intends to catalogue and to establish the topography of the accessory foramina of human mandible and to justify their role . The research was performed on 42 human adult heads (with age between 30 and 80 years partially or totally edentated), on fetuses of age between 6 and 9 months, on 32 mandibles of adults and 15 fetuses of age between 65 and 9 month. The map of these holes was performed according to adequate segments of teeth groups including: incisors, canines, premolars, molars and retromolars. For the posterior part of the mandible the reference mark was the mandibular lingula. Since, after research, the description of these foramina proved to be very unsteady, the author grouped similar cases and referred them to the overall number of examined cases. The accessory foramina have decisive functions in vascularization and innervation of mandible, teeth and periodontium. We suppose that they appear in connection with certain decisive factors before and after birth,factors closely related to the growth and eruption of the teeth. They imply extrasources of vascularization or inervation.

Key words: accessory foramina, supplementary vascularization and inervation of the mandible.

Lucrarea de faţă face parte dintr-o cercetare complexă referitoare la particularităţile anatomice ale aparatului dentomaxilar uman. Lucrarea este fundamentată pe observaţiile făcute în cadrul cercetărilor anterioare referitoare la vascularizaţia şi inervaţia mandibulei din perioada fetală la stadiul de edentat total.

Disciplina de Anatomie şi Embriologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 25.02 1998
Adresa pentru corespondenţă: Rácz L, Disciplina de Anatomie şi Embriologie, UMF Târgu - Mureş, str. Gh Marinescu nr 38

Urmărind traiectul unor ramuri colaterale ale nervului alveolar inferior, temporobucal, sublingual şi milohioidian, colateralele desprinse din artera alveolară inferioară, temporale profunde, bucală, sublinguală şi facială, am pus în evidenţă existenţa unor orificii accesorii pe mandibulă. Dat fiind faptul că datele oferite de literatura de specialitate referitoare la existenţa, numărul, frecvenţa şi localizarea orificiilor supranumerare pe suprafaţa mandibulei sunt insuficiente şi relative, am încercat să inventariez şi să stabilesc topografia lor pe materialul cercetat.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe 42 capete umane adulte între 30 - 80 ani parţial sau total edentate, pe 15 feţi de 6-9 luni şi pe 32 mandibule macerate de adult şi 15 feţi de 6-9 luni. S-a folosit metoda de disecţie; unele preparate au fost cercetate după injectarea truchiurilor vasculare mari prin artera carotidă externă, vena facială şi prin vena retromandibulară cu soluţie PVC colorată diferit, sau cu massa TEICHMANN, pentru urmărirea traiectelor colaterale vasculare până la destinaţia lor în mandibulă. Unele preparate au fost studiate şi radiologic în vederea localizării şi destinaţiei canaliculelor osoase intramandibulare.

Am făcut studii statistice cu privire la frecvenţa existenţei şi topografia orificiilor accesorii penetrate în mandibulă. La unele preparate macerate şi decalcinate am folosit metoda de diafanizare a lui SPALTEHOLZ, urmărind şi pe această cale traiectul intramandibular al ramurilor vasculare prin canaliculele osoase, ce se deschid la nivelul orificiilor accesorii. Cartografierea orificiilor supranumerare am realizat-o în raport cu segmentele mandibulare corespunzătoare grupelor de dinţi, cuprinzând sectoarele: incisiv, canin, premolar, molar şi retromolar. Pentru zona posterioară a mandibulei am considerat ca punct de referinţă lingula mandibulei a lui SPIX. Drept cazuri particulare am socotit orificiile situate pe crestele alveolare la bătrânii edentaţi total şi pe condilul mandibulei în cazul feţilor.

Rezultatele au fost înregistrate grafic şi fotografiate, reprezentând documentaţia lucrării de faţă.

REZULTATE

Întrucât am considerat că topografia şi numărul este diferită, am întocmit o cartogramă a acestora. Pe baza ei am sesizat diferenţe în ceea ce priveşte poziţia lor pe partea stângă şi dreaptă, pe faţa internă şi externă a mandibulelor luate în studiu.

Pe faţa internă a mandibulei de adult edentat, orificiile accesorii sunt prezente în proporţie de 100%, localizate paraseptal interincizal (între incisivii centrali şi laterali), atât lingual cât şi vestibular (Figura 1). În proporţie de 85,13% (63 cazuri) s-a constatat prezenţa orificiului accesoriu între incisivul lateral şi caninul pe partea stângă şi în 79,71% (59 cazuri) pe partea dreaptă (orificiul interincisivo-canin), de asemenea lingual şi vestibular.

Figura 1. Localizarea orificiilor accesorii pe faţa internă a mandibulei şi exprimarea procentuală raportată la numărul de cazuri studiate

1.Orificiul interincizal median: 100% (74 cazuri); 2.Orificiul interincizal lateral stâng şi drept: 100%; 3.Orificiul interincisivo-canin stâng: 85,15% (63 de cazuri); drept: 79,71% (59 cazuri). 4. Orificiul retromental median superior: 75,67% (56 cazuri); 5. Orificiul retromental median mijlociu: 60,81% (45 cazuri). 6. Orificiul retromental median inferior : 79,72% (59 cazuri); 7. Orificiul bazal central: 59,45% (44 cazuri); 8. Orificiul retromental lateral stâng: 70,27% (52 cazuri); drept: 75,67% (56 cazuri); 9. Orificiul retromolar stâng: 79,72% (59 cazuri); drept: 78,37% (58 cazuri); 10. Orificiul coronoidian stâng: 28,37% (21 cazuri); drept 24,32% (18 cazuri); 11. Orificiul supra şi retrolingulare stângi: 85,15% (63 cazuri); drepte: 68,91% (51 cazuri); 12. Orificiul centrofoveolar stâng: 59,45% (44 cazuri); drept: 62,16% (46 cazuri); 13. Orificiul lingular stâng: 14,86% (11 cazuri); drept: 16,22% (12 cazuri); 14. Orificiul şantului milohioidian stâng: 24,32% (18 cazuri); drept: 29,72 (22 cazuri); 15. Orificiul submilohioidian stâng: 37,83% (28 cazuri); drept: 14,86% (11 cazuri).

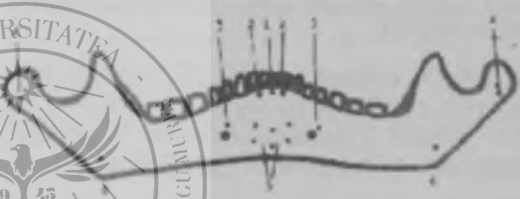


Figura 2. Localizarea orificiilor accesorii pe faţa externă a mandibulei şi exprimarea procentuală raportată la numărul de cazuri studiate.

1. Orificiul interincisal median: 100% (74 cazuri); 2. Orificiul interincisal lateral stâng şi drept: 100%; 3. Orificiul mentonier accesor stâng: 29,72% (22 cazuri), drept: 25,67% (19 cazuri); 4. Orificiul condilar stâng: 72,97% (54 cazuri); drept: 75,67% (56 cazuri); 5. Orificiul periprotuberanţiale 85,13% (63 cazuri); 6. Orificiul gonional stâng: 17,56% (13 cazuri); drept: 10,81% (7 cazuri)

Pe faţa externă la edentaţii total sau parţial, s-au constatat orificii accesorii grupate în jurul protuberanţei mentoniere în proporţie de 85,13% (63 cazuri) şi orificii mentoniere accesorii în proporţie de 29,72% (22 cazuri) pe partea stângă şi 25,67% (19 cazuri) pe partea dreaptă (Figura 2).

La adulţii edentaţi total, pe creasta alveolară am constatat orificii accesorii în proporţie de 100%, iar la feţi am observat prezenţa constantă (în proporţie de 100%) a găurilor mandibulare duble, orificiul superior fiind bine protejat de lingula mandibulei. Pe lângă acestea s-au constatat orificii accesorii supra- şi retrolingulare, în medie de 5-6 la toate cazurile studiate, ca şi orificii mediane retromentale suprapuse în număr de 3 şi retromentale, de asemenea la toate cazurile cercetate (Figura 3). Orificiile retrolingulare se găsesc grupate şi pe condilul mandibulei, atât pe

partea stângă, cât și pe partea dreaptă. Pe fața externă a mandibulelor feților se constată prezența constantă a orificiilor parasimfizale în număr variat, iar pe versantul posterior subcapital se găsesc 3-4 orificii mici în proporție de 94,59%.

Figura 3. Orificiile accesorii supra - și retrolinguiare pe o mandibulă edentată.

Orificiile accesorii ale șanțului milohioidian prezente în 24,32% pe partea stângă și 14,86% pe partea dreaptă a mandibulei conduc în canalele filiforme situate în interiorul osului (Figura 4).

Figura 4. Orificiile șanțului milohioidian. Se observă orificiile accesorii și pe versantul lateral al găurii mandibulei.

Pe preparatele realizate prin metode radiologice și de diafanizare am constatat următoarele: orificiile accesorii sunt porți de intrare/ieșire a canaliculelor intraosoase mandibulare ce conțin elementele vasculo-nervoase. Aceste canalicule au următoarele orientări: cele retro- și supralingulare se deschid în alveolele molarilor inferiori, cele retromentale se deschid în canalul incisiv mandibular, iar cel retromolar în canalul mandibular. Canalele interincizale la dentați se deschid în alveolele dentare ale incisivilor inferiori și în partea mezială a caninului inferior, după traversarea septurilor interalveolare.[12]

Pe preparatele transparentizate s-a pus în evidență conținutul canaliculelor intramandibulare: ramuri arteriale provenind din surse diferite, realizând anastomoze vasculare:

- orificiile interincizale linguale sunt locurile de ieșire a ramurilor superioare desprinse din ramura incisivă a arterei alveolare inferioare, care frecvent fac anastomoze cu ramurile gingivale ale arterei sublinguale. Cele vestibulare contribuie la vascularizația gingiei vestibulare și se anastomozează cu ramurile mentoniere;

-orificiile retromentale mediane conțin ramuri ale arterei sublinguale ce realizează anastomoze cu ramura incisivă a arterei alveolare inferioare;

-orificiile retromentale laterale conțin ramuri ale arterei submentale cu destinație spre canalul incisiv mandibular;

-gaura retromolară reprezintă locul de ieșire a arterei retromolare, desprinsă din porțiunea canaliculară a arterei alveolare inferioare;

-orificiile retro - și supralingulare conțin mai ales elemente nervoase: "ramuri alveolare inferioare accesorii" desprinse din porțiunea supracanaliculară a nervului alveolar inferior cu destinație spre molarii inferiori;

-orificiile șanțului milohioidian conțin filete nervoase provenind din nervul milohioidian;

-orificiile de pe fața externă a crestelor alveolare aparținând mandibulelor edentaților totali conțin ramuri arteriale nutritive desprinse din ramura mentonieră ("vestibulară" a autorului) a arterei faciale;

-orificiile mentoniere accesorii reprezintă orificii de ieșire ale ramurilor terminale ale arterei alveolare inferioare și filetelor terminale ale nervului alveolar inferior;

-orificiile din jurul protuberanței mentale conțin ramuri terminale ale arterei mentoniere ce se anastomozează cu ramura incisivă a arterei alveolare inferioare;

-orificiile centrofoveolare sunt pătrunse de ramuri arteriale desprinse din artera temporală profundă posterioară.

La feți, prin cele două găuri mandibulare pătrund artera și nervul alveolar inferior, iar prin orificiile accesorii perilinguiare și condilare pătrund ramuri arteriale cu originea în arterele temporale profunde, alveolară inferioară și bucală. Aceste ramuri arteriale sunt însoțite de vase satelite tributare plexului venos pterigoidian.

Segmentul mentonier al mandibulei este vascularizat de artera mentonieră ce se desprinde din artera submentală și se anastomozează cu artera alveolară inferioară în canalul mandibular, situație caracteristică mandibulei fetale la termen. Orificiile triunghiului mentonier conțin ramuri ale arterei mentoniere ce se anastomozează cu ramura incisivă a arterei alveolare inferioare, iar

orificiile retromentale conțin aceleași ramuri vasculare ca la adult.

DISCUȚII ȘI INTERPRETĂRI

Observațiile prezentate pun în evidență orificii accesorii mandibulare pe lângă cele descrise în tratatele clasice de anatomie. Existența unor orificii observate în prezenta cercetare a fost semnalată în literatura de specialitate. Astfel, orificiul interincisal medial a fost observat de Bertelli[1,2], în 1909, care l-a denumit "foramen mentale interalveolare"; Backman[3], în 1918 propune denumirea de "foramen subincisivum mediale-2; Tsusaki,[4] în 1935 îl amintește ca "foramen interalveolare mediale"; Inke,[5,6] în 1962 vorbește despre "foramen retromentale accesorius", iar Oikarinen[7] în monografia sa din 1965 folosește denumirea de "foramen interalveolare incisivum I", fiind plasat între primul și al doilea incisiv inferior pe fața lingual, fără să amintească de orificiul interincisal median observat în studiul prezent. La nivelul orificiilor interincisale face anastomoză artera sublingual cu ramura incisivă a arterei alveolare inferioare.

Orificiul retromental medial superior (foramen retromentale mediale superius) a fost denumit "foramen spinosum supremum" de Backman,[3] iar Inke[5,6] îl denumește "foramen retromentale superius". Orificiul retromental medial inferior (foramen retromentale mediale inferius), "foramen spinosum inferius" al lui Backman,[3] sau "foramen retromentale inferius" al lui Inke, este locul de anastomoză între ramura incisivă mandibulară și artera sublingual.

Orificiul retromental lateral (foramen retromentale laterale), figurează la Bertelli,[1] ca "foramen mentale posterius", iar la Backman[3], "foramen paraspinosum laterale", este locul unde se anastomozează ramura incisivă mandibulară cu artera submentală.

Orificiul retromolar (formane retromolare) a fost descris de Wetzel[8] în 1920, Ennis[10] în 1937, Inke[5] în 1962 și de către Tammisalo[9] în 1963. Este meritul lui Skopakoff[11] că a observat ieșirea unei colaterale a arterei alveolare inferioare din porțiunea sa intracanaliculară. Comunicarea acestui orificiu cu canalul mandibular prin intermediul unui canalicul osos rectiliniu am demonstrat-o convingător pe imaginile radiologice. Conținutul acestui orificiu este deci ramura retromolară a arterei alveolare inferioare.

Orificiile accesorii sunt astfel plasate încât să faciliteze realizarea anastomozelor între diferite surse arteriale, pentru a asigura o vascularizație cât mai bună a patului alveolar, a mugurilor dentari, periodonțiului și a mandibulei.

Ramurile nervoase care pătrund prin orificii supra- și retrolingulare sunt ramuri desprinse din nervul alveolar inferior și inervează molarii inferiori, fapt arătat într-o lucrare anterioară.[12]

Prezența constantă a numeroaselor orificii mandibulare accesorii la feți ne conduce la ideea adaptării vascularizației prin crearea de multiple anastomoze între diferite surse arteriale, pentru realizarea unei vascularizații adecvate necesare dezvoltării mugurilor dentari și a paradonțiului. Prin orificiile condilare, la feți, pătrund, după părerea autorului, ramuri arteriale nutritive necesare dezvoltării mandibulei, care se dezvoltă separat de mugurii dentari și parodonțiu.

Cu vârsta, unele din aceste orificii accesorii se obturează, pierzându-și conținutul lor vascular, pentru ca ele să reapară în porțiunile edentate după căderea dinților la adulți și la edentați totali bătrâni în scopul de a asigura integritatea crestei alveolare și a gingiei hipertrofiate porțiunii triturante. Obturarea unor orificii interincisale la dentați suprimă circulația periodontală, care poate să explice implicarea factorului vascular în declanșarea parodontopatiilor. Dacă procesele de degenerescență vasculară au ca urmare obturarea orificiilor interincisale, se suprimă circulația periodontală ireversibil, explicând dificultatea proceselor regenerative în cazul parodontopatiilor.

BIBLIOGRAFIE

1 Bertelli D - *Il condotto mentale mediano. L'arteria sottolinguale. L'arteria sottomentale.* Arch Ital Anat Embriol, 1903; 2:1-30

2 Bertelli D - *I condotti ed i forami della mandibola nei mammiferi.* Arch Ital Anat Embriol, 1909; 8:154-229

3 Backman G - Citat de Oikarinen, 1965

4 Tsusaki T - Citat de Oikarinen, 1965

5 Inke G - *Statistische Untersuchungen uber din Gebilde der Innenflache des menschlichen Unterkiefers.* II. *Die mediale Flache des aufsteigenden* Astes (Fossa retrocoronoidea, *Foramina supralingularia et retromolaria*). Wiss Z Univ Halle, Math-Nat R.XI../4 1962:385-400

6 Inke G - *Eigenschaften und Bedeutung der Grenzflache zwischen Basal und Alveolarteil des menschlichen Unterkiefers.* Nova Acta Leopoldina N.F. 1967; 180:162-195

7 Oikarinen VJ - *The inferior alveolar artery. A study based on gross anatomy and arteriography, supplemented by observations on age changes.* Ed Department of Forensic medicine, Univ of Helsinki. Oy Tilgmann Ab Helsinki, 1965:41-117

8 Wetzel G - *Lehrbuch der Anatomie fur Zahnarzte.* 6 Aufl VEB G Fischer, Jena 1951

9 Tammisalo Eh - *A stereo-orthopantomographic study of the canalis mandibulae, its foramina and branches.* Suomi hammaslaak. 1963, 59, Suppl 1

10 Ennis Lm - *Roentgoenographic variations of the maxillary sinus and the nutrient canals of the maxilla and the mandible.* Internat J Orthodont, 1937; 23:173-193

11 Skopakoff Chrs - *Morphologische und experimentelle Untersuchungen uber die arterielle Blutversorgung der Kiefer und der Zahne.* Dtsch Zahn-, Mund-, Kieferhk 1960; 32:221-234

12 Racz 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

Amigdalita cronică - cercetări microbiologice

Sorin Sabău[1], Constantin Drașoveanu[1], Péter Mihály[2]

S-a studiat comparativ flora microbiană de suprafață și cea din interiorul amigdalelor la pacienți cu amigdalită cronică. S-a recoltat exudat amigdalian superficial și țesut din miezul amigdalei de la 76 de pacienți care au fost amigdalectomizați. Analiza individuală a perechilor de probe a evidențiat diferențe între flora de suprafață și cea din interiorul amigdalei. Din 270 de tulpini aerobe, 47% au fost izolate numai la suprafață, 14% numai din țesutul profund și 39% din ambele probe. Din 97 tulpini anaerobe 26% au fost izolate numai la suprafață, 47% numai din țesutul profund și 27% din ambele probe. Staphylococcus aureus a fost cel mai frecvent izolat la cei cu amigdalite repetate frecvent, iar Haemophilus influenzae a fost mai frecvent la cei cu hipertrofie amigdaliană. Exudatul amigdalian superficial nu reflectă decât parțial microbiologia țesutului amigdalian profund. Anaerobii sunt o componentă majoră a florei microbiene de suprafață și profunzime la pacienții cu amigdalite repetate.

Cuvinte cheie: amigdalite repetate, hipertrofia amigdaliană, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, anaerobi

The bacterial flora of the tonsil surface and tonsil core were compared in patients suffering from chronic tonsillitis. Surface swabs and tonsil core tissues were taken as paired samples from 76 patients admitted for elective tonsillectomy. Analysis of paired samples from individual patients revealed differences in the bacterial flora of the tonsil core and the tonsil surface. Of 270 aerobic isolates 47% grew from the surface alone, 14% from the core only and 39% from both sites. Of 97% anaerobic isolates 26% grew from the surface alone , 47% from the core only and 27% from both sites. Staphylococcus aureus was most frequently isolated in the recurrent tonsillitis group and Haemophilus influenzae was the most commonly isolated bacteria in patients with obstructive tonsillar hypertrophy. A surface swab does not reliably reflect the types of organisms present in the tonsil core in individual patients. Anaerobes are a major component of tonsil surface and core bacterial flora in patients with recurrent tonsillitis.

Key words: recurrent tonsillitis, tonsillar hypertrophy, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, anaerobes.

Inflamațiile acute faringo-amigdaliene se întâlnesc cu frecvență mare la copii și adulți tineri, în SUA cheltuindu-se anual 300 milioane dolari numai cu diagnosticul acestor afecțiuni.[1] Agenții etiologici sunt reprezentați de virusuri și bacterii, streptococul piogen de grupă A fiind recunoscut ca o cauză frecventă.[1,2] Penicilina continuă să fie tratamentul de elecție al faringo-amigdalitelor acute, iar streptococul piogen de grupă A este constant sensibil la acest antibiotic. Cu toate acestea, în ultimii ani, tot mai mulți pacienți cu amigdalită acută tratați cu penicilină fac recidive frecvente cu simptomatologie supărătoare care duc în timp la modificări clinice și biologice caracteristice amigdalitei cronice, necesitând amigdalectomie. În literatura de specialitate se raportează o rată a recurenței de 20-40% chiar și în amigdalitele cu streptococ beta-hemolitic de grupa A tratate corect cu penicilină.[3,4]

Scopul acestui studiu este determinarea microorganismelor prezente în amigdalele palatine inflamate cronic și compararea microflorei de suprafață cu cea din interiorul amigdalei, pentru a stabili valoarea exudatului amigdalian superficial în diagnosticul etiologic al amigdalitelor. De asemenea, se caută explicații etiopatogenice pentru recurențele frecvente ale acestor afecțiuni, care apar cu toate că tratamentul antibiotic a fost corect efectuat.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a studiat microflora de suprafață și cea din interiorul amigdalelor palatine cronic inflamate la un număr de 76 pacienți care au fost amigdalectomizati (39 femei și 37 bărbați). Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 2,5 și 51 de ani, vârsta medie a grupului studiat fiind de 18.15 ani. Principalele criterii care au stat la baza indicației operatorii au fost: amigdalitele repetate, prezente în toate cazurile și hipertrofia

[1]Clinica ORL, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu -Mureș
[2]Disciplina de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu - Mureș
Primit la redacție: 12.11.1998
Adresa pentru corespondență: Sorin Sabău, Clinica ORL, str. Gh. Marinescu nr.34 Târgu - Mureș

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE GEORGE EMIL PALADE

amigdaliană. Prezența unei infecții streptococice în antecedente nu a fost folosită ca un criteriu în stabilirea indicației operatorii. Pacienții care au participat la acest studiu nu au urmat tratamente antibiotice în ultimele două săptămâni dinaintea amigdalectomiei. Cu un tampon faringian steril a fost ștearsă energic suprafața amigdalelor preoperator, acest material constituind proba "a". După amigdalectomie, una dintre amigdale a fost spălată de trei ori câte 5 minute în ser fiziologic steril, iar apoi cu un bisturiu steril încălzit la flacără a fost cauterizată o porțiune din suprafața amigdalei; prin zona cauterizată, amigdala a fost secționată cu ajutorul unui alt bisturiu steril și s-a recoltat un fragment de țesut din miezul amigdalei. Acest fragment a fost așezat într-o cutie Petri sterilă, constituind proba "b". Ambele probe ("a" și "b") provenind de la același bolnav au fost trimise la laboratorul de microbiologie unde au fost prelucrate concomitent și identic. Intervalul maxim dintre recoltarea probelor și prelucrarea lor a fost de o oră.

S-au efectuat însămânțări pe geloză-sânge, mediu Lewinthal sau Fildes pentru flora aerobă, pe mediu VF pentru germenii anaerobi și pe mediu Sabouraud pentru izolarea fungilor. Înainte de însămânțare mediul VF a fost regenerat la 100°C timp de 30 de minute. După răcire bruscă s-a făcut însămânțarea iar apoi s-a adăugat un strat de parafină topită sterilă de aproximativ 5 mm. Mediul a fost incubat la 37°C timp de 48-72 ore. În continuare s-a făcut trecerea pe un mediu solid. Mediile însămânțate au fost incubate cu amestecul reducător în plic de hârtie de filtru conform indicațiilor Institutului "Cantacuzino". Identificarea microorganismelor aerobe și a levurilor s-a efectuat până la specie, aplicând metodele uzuale, iar identificarea anaerobilor s-a făcut până la gen.

REZULTATE

S-au identificat 35 de microorganisme diferite: 18 bacterii aerobe, 9 bacterii anaerobe și 8 fungi (levuri și mucegaiuri). În toate cazurile s-a izolat o floră mixtă. Din cele 76 de cazuri s-au izolat în total 394 de tulpini: 270 bacterii aerobe, 97 bacterii anaerobe și 27 fungi, media fiind de 5.18 tulpini pe pacient. În cazul florei aerobe, 127 de tulpini (47% dintre aerobi) au fost izolate numai de pe suprafața amigdalei (proba "a"), 38 de tulpini (14%) numai din interior (proba "b"), iar 105 tulpini (39%) au fost prezente atât pe suprafață cât și în interiorul aceleiași amigdale.

Dintre anaerobi, 25 de tulpini (25,77%) au fost prezente numai în proba "a", 46 de tulpini (47,42%) numai în proba "b", iar 26 de tulpini

Tabelul I. Microorganismele izolate din amigdalele inflamate cronic. Numărul cazurilor în care s-a izolat tulpina respectivă*

	a	b	c	TOTAL
BACTERII AEROBE				
Staphylococcus aureus	8	9	18	35
Staphylococcus epidermidis	2			2
Streptococcus pyogenes,grupa A		10	5	15
Streptococcus pyogenes,grupa B		5		5
Streptococcus pyogenes,grupa C			3	3
Streptococcus pneumoniae	7		5	12
Streptococcus alfa-hemoliticus	38		30	68
Haemophilus influenzae	7	8	12	27
Haemophilus parainfluenzae		3		3
Klebsiella pneumoniae	6	2	6	14
Proteus vulgaris	2			2
Neisseria sp.	39		24	63
Bacillus sp.	3			3
Corynebacterium xerosis	3			3
Corynebacterium pseudodiphtheriticum	1		2	3
Micrococcus sp.	3	1		4
Mycoplasma sp.	2			2
Tulpini neidentificate	6			6
TOTAL	127	38	105	270
BACTERII ANAEROBE				
Peptostreptococcus sp.	9	9	15	33
Veillonella sp.	6		3	9
Fusobacterium sp.	1	7		8
Bacteroides sp.	3	12	5	20
Actinomyces sp.	5	4	3	12
Leptotrichia buccalis	1	4		5
Campylobacter sp.		3		3
Eubacterium sp.		4		4
Tulpini neidentificate		3		3
TOTAL	25	46	26	97
FUNGI				
Candida albicans	12			12
Candida tropicalis	2			2
Candida pseudotropicalis	1			1
Candida krusei	3			3
Candida genus,sp.neidentificat	2			2
Rhodotorula rubra	1			1
Aspergillus sp.		3		3
Penicillium sp.	3			3
TOTAL	24	3		27
NR.TOTAL TULPINI IZOLATE	176	87	131	394

*Microorganismul a fost izolat:
a. numai de la suprafață;
b. numai din profunzime;
c. atât de la suprafață cât și din profunzime

(26,80%) au fost prezente atât în proba "a" cât și în proba "b" (vezi tabelul I).

Numărul tulpinilor aerobe izolate de la un pacient a fost cuprins între 3 și 7, iar în cazul bacteriilor anaerobe s-au izolat între 1 și 3 tulpini pe pacient.

Dintre bacteriile aerobe cu potențial patogen, cel mai frecvent s-au izolat Staphylococcus aureus (coagulazo-pozitiv) în 35 de cazuri (46% din totalul cazurilor) și Haemophilus influenzae în 27 de cazuri (35,52%). Streptococcus pyogenes

grupa A a fost descoperit numai în 15 cazuri (19,73%).

Dintre anaerobi, Peptostreptococcus sp. a fost prezent în 33 de cazuri (43,42%), Bacteroides sp. în 20 de cazuri (26,31%), iar Actinomyces sp. în 12 cazuri (15,78%). Anaerobii s-au izolat mai frecvent din interiorul amigdalei (proba"b") în special Bacteroides sp. și Fusobacterium sp. Levurile s-au izolat numai la suprafața amigdalei.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Streptococcus pyogenes grupa A a fost izolat numai în 15 cazuri: în 10 cazuri numai din interiorul amigdalei, iar în 5 cazuri atât din interior cât și de la suprafață. În nici unul dintre cazuri nu a fost identificat numai la suprafața amigdalei. Aceste rezultate ne arată că numai în 33% dintre cazurile cu streptococ β-hemolitic de grupa A prezent în parenchimul amigdalian, această bacterie a putut fi izolată din exudatul amigdalian superficial. Alte studii evidențiază streptococul piogen de grup A aproape exclusiv la pacienții care nu au urmat tratamente antibiotice în ultimele 30 de zile anterioare recoltării, în timp ce Haemophilus influenzae este prezent la mulți pacienți tratați anterior cu penicilină.[5] Haemophilus influenzae a fost izolat mai frecvent la pacienții cu hipertrofie amigdaliană importantă, în special sub vârsta de 8 ani, fapt relevat și de alți autori[6,7,8] Timon,[9,10] Carbonaro,[5] Gaffney,[7] Koch,[11] Kuhn,[8] Borderon[12] prezentând Haemophilus influenzae ca bacteria patogenă cel mai frecvent întâlnită în miezul amigdalelor.

Staphylococcus aureus este bacteria patogenă cel mai frecvent identificată în studiul de față. A fost izolată mai ales în cazurile cu amigdalite acute foarte frecvente în antecedente, dar nu s-au putut face corelații cu vârsta. Gaffney descoperă stafilococul auriu cu o frecvență mai mare la grupul de vârstă 8-14 ani, iar asociația patogenă cel mai frecvent întâlnită a fost Haemophilus influenzae-Staphilococcus aureus.[7] Comparând în timp flora microbiană din interiorul amigdalelor extirpate pentru inflamații repetate se poate constata modificarea profilului patogenetic: în 1989 Haemophilus influenzae a fost izolat în 62% din cazuri față de 39% în 1980, iar stafilococul auriu a fost prezent în 40% din cazuri în 1989 față de 6% în 1980.[10] De asemenea, numărul tulpinilor producătoare de beta-lactamază este în continuă creștere;[10,12,13,14] astfel pentru Haemophilus influenzae de la 2% din tulpini în 1980 s-a ajuns la 40% în 1989, iar pentru stafilococul auriu, Timon găsește toate tulpinile producătoare de beta-lactamază în 1989.[10] În 1997, Soldado determină în hemoculturile pozitive recoltate în timpul amigdalectomiilor că 25% dintre tulpinile de Haemophilus influenzae și 50% dintre tulpinile de Streptococcus viridans sunt producătoare de beta-lactamază.[15]

Studiul nostru ridică și problema implicării bacteriilor anaerobe în amigdalitele recurente și în hipertrofia amigdaliană. Anaerobii cu potențial patogen important s-au izolat în special din interiorul amigdalelor: Fusobacterium sp. și Bacteroides sp. Existența capsulei la bacteriile anaerobe are un important rol în patogeneză, contribuind la procesul inflamator.[16] Comparația între microbiologia amigdalelor "normale", extirpate pentru considerente anatomice și microbiologia amigdalelor cu inflamații repetate a evidențiat prezența capsulei microbiene la Bacteroides melaninogenicus în 21% din cazuri în primul grup și la 92% în cel de-al doilea grup, ceea ce susține potențialul rol patogenic al bacteriilor cu capsulă și posibila conversie a tulpinilor neîncapsulate în tulpini încapsulate în timpul procesului inflamator.[17] Actinomyces sp. a fost izolat în 12 cazuri (15,79%) cu o repartiție simetrică între suprafață și interiorul amigdalei. Specia reprezentativă ca agent etiologic al actinomicozei umane este Actinomyces israelii care, împreună cu alte specii, este inclusă în grupa "agenților majori" ai infecțiilor anaerobe (Finegold 1977). Toate speciile sunt prezente în microbiocenoza orofaringiană în acele arii ecologice în care se realizează condițiile de dezvoltare necesare (placa bacteriană dentară, tartru, sanț gingival, amigdale) unde țesuturi devitalizate și o serie de asociații bacteriene sinergice scad potențialul oxido-reducător și elaborează factori de creștere pentru multiplicarea actinomicetelor.[16] În aceste condiții, când infecțiile piogene ale amigdalei diminuă potențialul redox, actinomicetele prezente în mod normal în criptele amigdaliene pot coloniza, prolifera sau să invadeze direct țesutul amigdalian. Pranski descoperă actinomicete mai frecvent la cei cu hipertrofie amigdaliană obstructivă, ridicând problema implicării acestui microorganism în hipertrofia limfoidă,[18] iar un studiu histopatologic pe 238 de amigdale descoperă Actinomyces israelii in 35,21% din cazuri.[19]

Prezența în număr semnificativ a fungilor la suprafața amigdalelor și în special Candida albicans (15,78% din cazuri) poate să fie consecința multiplelor tratamente antibiotice urmate de pacienții cu amigdalite frecvente în antecedente.

Ca o concluzie generală se poate spune că microflora amigdalelor studiate este complexă; de la fiecare pacient a fost cultivată o floră mixtă cu

multiple microorganisme potențial patogene aerobe și anaerobe, fiind imposibil de precizat cu exactitate care sunt patogenii responsabili de acutizările frecvente. Este posibil ca pentru apariția manifestărilor clinice ale infecției să fie necesară prezența a două sau mai multe bacterii cu potențial patogen care să acționeze sinergic amplificând virulența infecției, rolul anaerobilor fiind important datorită abilității lor de a proteja microorganismele sensibile la penicilină prin producerea de beta-lactamază.[20]

O ipoteză recentă, bazată pe examinări imunohistologice, explică amigdalitele recurente prin prezența streptococului piogen și în interiorul celulelor epiteliale, unde este protejat de acțiunea antibioticelor.[21] Penicilina, antibioticul cel mai des folosit în mod empiric în faringo-amigdalite fără a se încerca stabilirea etiologiei, distruge chiar și în concentrații mici majoritatea saprofiților cavității bucale și ai criptelor amigdaliene; în aceste condiții microorganismele rezistente la penicilină vor fi lăsate să populeze această nișă ecologică. Exudatul amigdalian superficial nu reflectă decât parțial flora microbiană prezentă în țesutul amigdalian profund, concluzie la care au ajuns și alți autori.[22,23,24,25] Exudatul rinofaringian recoltat pernazal[9] și aspirația amigdaliană cu ac fin[1] dau rezultate care reflectă mult mai bine flora din profunzimea amigdalei. În tratamentul acutizărilor frecvente din amigdalita cronică trebuie ținut seama de prezența semnificativă a anaerobilor și de numărul mare de bacterii producătoare de beta-lactamază. În amigdalita cronică cu un istoric îndelungat, cu acutizări frecvente și după multiple tratamente antibiotice, datorită modificărilor histopatologice ireversibile din amigdală și datorită creșterii rezistenței bacteriene la antibiotice, singurul tratament eficient în prezent continuă să fie amigdalectomia.

BIBLIOGRAFIE

1 Timon C I , Cafferkey M T, Walsh M - *Fine-needle aspiration in recurrent tonsillitis.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:653-656

2 Bieluch VM, Martin ET, Chasin WD et al - *Recurrent tonsillitis: histologic and bacteriologic evaluation.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 1989; 98:332-335

3 Kielmovitch JH, Keleti G, Bluestone CD et al - *Microbiology of obstructive tonsillar hypertophy and recurrent tonsillitis.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115:721-724

4 Brook I - *Penicillin failure and copathogenicity in streptococcal pharyngotonsillitis.* J Fam Pract 1994; 38:175-179

5 Carbonaro V, Penno A, Accorsi C et el - *Tonsillite cronica dell ' eta pediatrica:studio batteriologico in rapporto al trattamento con benzatin-penicillina e ruolo della flore batterica nell'ipertrofia tonsillare.* Acta Otorhinolaryngol (Ital.)1991; 11:497-504

6 Stjernquiet-Desatnik A, Prellner K, Schalen C - *High recovery of Haemophilus influenzae and group A streptococci in recurrent tonsillar infection or hypertrophy as compared with normal tonsils.* J Laryngol Otol 1991; 105:439-441

7 Gaffney RJ, Freeman DJ, Walsh M A et el - *Diferences in tonsilar core bacteriology in adults and children:a preospective study of 262 patients.* Resp Med 1991; 85:383-388

8 Kuhn JJ, Brook I, Waters CL et al - *Quantitative bacteriology, of tonsils removed from children with tonsillitis hypertrophy and recurrent tonsillitis with and without hypertrophy.* Ann Otol Rhinol Laryngol 1995; 104:646-652

9 Timon CI, Cafferkey M, Walsh M - *Infection of Waldeyer's ring:value of per-nasal retropharyngeal swabs.* J Otolaryngol 1991; 20:279-282

10 Timon CI, Mc Allistar VA, Walsh M et al - *Changes in tonsillar bacteriology of recurrent acute tonsillitis:1980 vs.1989.* Resp Med 1990; 84:395-400

11 Koch RJ, Brodsky L - *Effect of specific bacteria on lymphocyte proliferation in diseased and nondiseased tonsils* Laryngoscope 1993; 103:1020-1026

12 Borderon JC, Ployet MJ, Bayart V et al - *Recherche de beta-lactamase sur le prelevements d'amygdalectomie chez l'enfant.* Pathol Biol 1995;43:324-328

13 Jetlund O, Thurmann-Nielsen E, Walstad R A - *Comparison of the serum and tissue concentrations of cefuroxime from cefuroxime axetil and phenoxymethylpenicillin in patients undergoing tonsillectomy.* Int J Clin Pharmacol Res 1991;11:1-6

14 Miguel I, Minos JL, Ramos A et al - *Importancia de las bacterias anaerobias en la amigdalitis recurrente infantil no estreptococcica.* Enferm Infecc Microbiol Clin 1995;13:85-89

15 Soldado L, Esteban F, Delgado M et al - *Importancia clinica de la bacteremia durante la amigdalectomia.* Acta Otorrinolaringol Esp 1997; 48:479-482

16 Bilaie V, Pozsgi N - *Bacteriologie medicală* vol II,Editura Medicală București 1985; 565-572,512-519

17 Brook I, Foote PA jr - *Microbiology of 'normal' tonsils.* Ann Otol Rhinol Laryngol 1990; 99:980-983

18 Pransky SM, Feldman JI, Kearns DB et al - *Actinomycosis in obstructive tonsilar hypertrophy and recurrent tonsillitis.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117:883-885

19 Assimakopoulos D, Vafiadis M, Askitis P et al - *Etude de la frequence de colonisation d'Actinomyces israelii dans le tissu amygdalien. Etude histopathologique.* Rev Stomatol Chir Maxillofac 1992; 93:122-126

20 Nord CE - *The role of anaerobic bacteria in recurrent episodes of sinusitis and tonsillitis.* Clin Infect Dis 1995; 20:1512-1524

21 Osterlund A, Engstrand L- *An intracellular Sanctuary for Streptococcus pyogenes in human tonsillar epithelium-studies of asymptomatic carriers and in vitro cultured biopsies.* Acta Otolaryngol (Stockh) 1997; 117:883-888

22 Brodsky L, Nagy M, Volk M et al - *The relansionship of tonsil bacterial concentration to surface and core cultures in chronic tonsillar disease in children.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1991; 21:33-39

23 Mitchelmore IJ, Reilly PG, Hay AJ et al - *Tonsil surface and core cultures in recurrent tonsillitis:prevalence of anaerobes and beta-lactamase producing organisms.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:542-548

24 Robinson AC, Hanif J, Dumbreck LA et al - *Throat swabs in chronic tonsillitis.* Br J Clin Pract 1997; 51:138-139

25 Ramirez A, Peidrola D, Lopez A et al - *Estreptococos beta hemoliticos en la hipertrofia amigdalar y amigdalitis recidivantes.* Enferm Infecc Microbiol Clin 1997; 15:315-318

Considerații asupra principalelor indicații ale amigdalectomiei

Sorin Sabău, Gheorghe Mühlfay

Amigdalectomia și adenoidectomia continuă să fie cele mai frecvente intervenții chirurgicale majore la copil. Cu toate acestea există încă multe confuzii și controverse asupra indicațiilor amigdalectomiei. S-a făcut un studiu retrospectiv pe un număr de 5295 de amigdalectomii efectuate între 1990—1998; sunt discutate principalele indicații ale amigdalectomiei. Cu toate că infecțiile dețin în continuare ponderea cea mai mare în cadrul indicațiilor amigdalectomiei, în ultimii ani hipertrofia amigdaliană se impune tot mai mult ca o indicație importantă. Amigdalita cronic inflamată necesită o atenție particulară în diagnostic din cauza dificultății de a o diferenția de o amigdală normală și datorită faptului că poate deveni un focar de infecție cu efecte asupra întregului organism.

Cuvinte cheie: amigdalite repetate, amigdalită cronică, hipertrofie amigdaliană, amigdalectomie.

Tonsillectomy and adenoidectomy continue to be the most commonly performed major surgical procedures in children Despite this fact a great deal of confusion and controversy surround the indications for tonsillectomy. A review of 5295 tonsil procedures performed between 1990 and 1998 is presented. The authors discuss the current indications for tonsillectomy. Although infections remain the predominant indication for surgery, there has been an important rise in obstructive hypertrophic tonsills as a significant indication. Chronic tonsillitis requires particular attention on diagnostic grounds because it is difficult to differentiate it from a normal tonsillitis. It may also be a focus of infection with effects on the entire body.

Key words: recurrent tonsillitis, chronic tonsillitis, tonsillar hypertrophy, tonsillectomy.

Amigdalectomia și adenoidectomia continuă să fie cele mai frecvente intervenții chirurgicale la copil, dar și cele mai controversate. Amigdalectomia a stârnit în lumea medicală mai multe discuții contradictorii decât oricare altă manevră terapeutică pediatrică, atât în ceea ce privește indicațiile ei, cât și în privința tehnicii chirurgicale. La prima vedere acest lucru pare oarecum ciudat, având în vedere faptul că este una din cele mai vechi manevre chirurgicale majore, amintită în urmă cu mii de ani în scrierile hinduse și descrisă apoi de Celsus acum două mii de ani.[1]

Evoluția amigdalectomiei a fost însă ezitantă, entuziasmul chirurgilor fiind temperat de hemoragiile postoperatorii, adesea letale.

În prezent amigdalectomia ocupă un loc important în cadrul arsenalului terapeutic de care dispunem, dar necesită periodic reevaluarea științifică a indicațiilor. Una dintre dificultățile majore în clarificarea indicațiilor amigdalectomiei este lipsa studiilor prospective în patologia faringo-amigdaliană. Această lipsă este parțial cauzată de tratarea simplistă a infecțiilor faringo-amigdaliene, de abordarea diferită a acestei patologii în funcție de specialitatea medicului curant, precum și de atitudinile contradictorii în problema infecției de focar.

În era preantibiotică, amigdalectomia era adesea singurul tratament posibil al unor infecții a căror evoluție putea pune viața pacientului în pericol. Astăzi, tratarea infecțiilor faringo-amigdaliene de către diferiți specialiști (generalist, pediatru, internist, ORL-ist) duce la raportarea unei prevalențe și a unei incidența mai reduse decât realitatea, iar multiplele tratamente antibiotice duc la modificarea tabloului clinic și biologic al acestor afecțiuni.

În această lucrare nu ne-am propus să epuizăm subiectul atât de vast și de controversat al indicațiilor amigdalectomiei, ci doar să analizăm unele aspecte ale problemei în perspectiva istorică, pe baza cazuisticii clinicii ORL și a datelor recente din literatura de specialitate.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a realizat un studiu retrospectiv al tuturor cazurilor internate în Clinica ORL Târgu - Mureș la care s-a practicat amigdalectomie sau

[1]Clinica ORL, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție: 11.12.1998
Adresa pentru corespondență: Sorin Sabău, Clinica ORL, str. Gheorghe Marinescu nr. 34 Târgu - Mureș

adeno-amigdalectomie în perioada 1 ianuarie 1990 - 30 noiembrie 1998. S-au analizat foile de observație și condicile operatorii pentru toate cele 5295 de amigdalectomii și adeno-amigdalectomii efectuate în perioada respectivă.

Pentru fiecare caz au fost urmărite: diagnosticul, vârsta, sexul, mediul de proveniență, particularitățile cazului, boli asociate, criteriile care au stat la baza indicației operatorii, tipul operației. De asemenea, s-au evaluat datele paraclinice pentru a aprecia importanța lor în stabilirea diagnosticului și a indicației operatorii.

REZULTATE

În perioada 1990-1998* în Clinica ORL din Târgu - Mureș s-au efectuat 14138 de intervenții chirurgicale, dintre care 5295 (37,45%) au fost amigdalectomii și adeno-amigdalectomii (amigdalectomie și adenoidectomie în aceeași ședință operatorie). Numărul adeno-amigdalectomiilor a fost de 2169, reprezentând 41% din totalul amigdalectomiilor. Ponderea amigdalectomiilor în cadrul numărului total de intervenții chirurgicale a scăzut de la 48,34% în 1990 la 29,45% în 1998 (Tabelul 1).

Tabelul I. Ponderea amigdalectomiilor din totalul intervențiilor chirurgicale

Anul	Nr. total operații	Amigdalectomii Nr.	% din total operații
1990	1526	736	48,23%
1991	1376	679	49,34%
1992	1317	494	37,50%
1993	1514	539	35,60%
1994	1497	569	38,00%
1995	1575	561	35,61%
1996	1686	583	34,57%
1997	1807	591	32,70%
1998*	1840	543	29,51%

Repartiția pe sexe a fost: 2461 bărbați (46,47%) și 2834 femei (53,53%) (Figura 1).

Analizând incidența amigdalectomiei în raport cu domiciliul pacienților se constată predominanța netă a pacienților din mediul urban cu 3549 de cazuri (67%) față de cei din mediul rural cu 1746 de cazuri (33%) (Figura 2).

Vârsta medie a pacienților amigdalectomizați a fost de 14,7 ani, cu diferențe semnificative între media de vârstă a sexului masculin (12,5 ani) și cea a sexului feminin (16 ani). Cel mai mare număr de amigdalectomii s-a efectuat la grupa de vârstă 4-6 ani cu 1376 de intervenții (26% din total),

* primele unsprezece luni

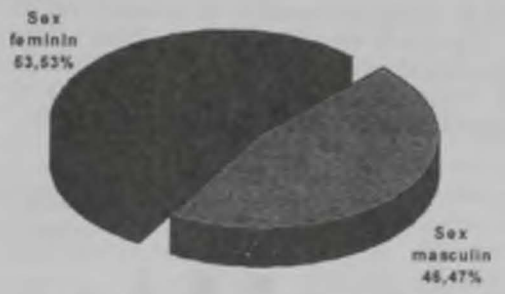


Figura 1. Repartiția pe sexe a amigdalectomiilor

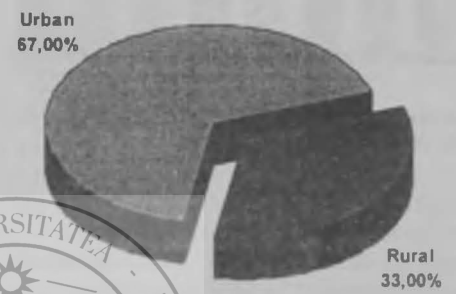


Figura 2. Repartiția amigdalectomiilor în funcție de domiciliul pacienților

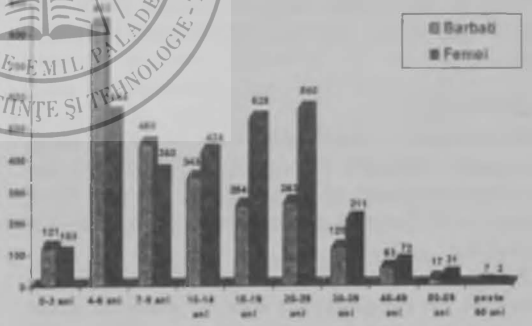


Figura 3. Incidența amigdalectomiilor pe grupe de vârstă și sex

raportul dintre sexe fiind net în favoarea băieților (60%) (Figura 3).

De asemenea, un număr mare de amigdalectomii s-a efectuat la grupa de vârstă 7-9 ani, și aici predominând sexul masculin în proporție de 55%. În privința incidenței amigdalectomiei, raportul dintre sexe se inversează treptat după vârsta de 10 ani în favoarea sexului feminin (Figura 3). Raportul femei - bărbați este maxim la grupa de vârstă 20-29 de ani: 68% femei și 32% bărbați (Figura 4).

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ GEORGE EMIL PALADE 19 25

Incidența amigdalectomiilor se menține relativ mare la grupa de vârstă 20-29 de ani, după care se reduce semnificativ odată cu înaintarea în vârstă; peste vârsta de 50 de ani, amigdalectomia se efectuează rar și mai ales pentru tumori maligne.

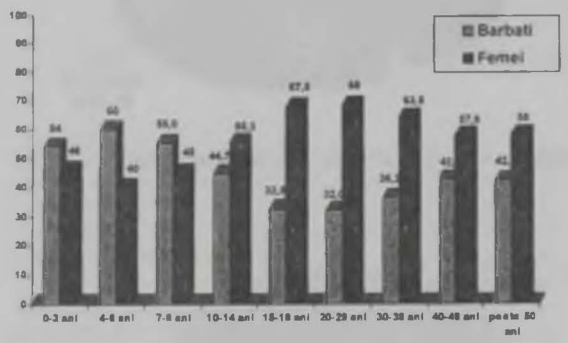


Figura 4. Amigdalectomia - raportul procentual dintre sexe pe grupe de vârstă

Principalele criterii care au stat la baza indicației operatorii au fost următoarele:

-amigdalite acute repetate în 94% din cazuri;

-amigdalita cronică în 82% din cazuri;

-hipertrofie amigdaliană în 28% din cazuri;

-boli cu posibilă etiologie focală în 9% din cazuri;

-flegmon periamigdalian în 2% din cazuri.

Trebuie menționat că la același bolnav am întâlnit una, două sau mai multe dintre aceste criterii.

DISCUȚII

Dezvoltarea amigdalectomiei ca intervenție chirurgicală modernă a început în secolul trecut, un rol important având tonsilotomul tip ghilotină (Physiek, 1827) care a permis extragerea rapidă a amigdalelor.[2]

Amigdalectomia prin disecție (Crowe, 1917) combinată cu anestezia cu eter și folosirea unor tampoane hemostatice adecvate au redus mult numărul complicațiilor postoperatorii. Realizarea primei adenoidectomii raționale (Meyer, 1867) și descoperirea repartiției inelare a țesutului limfoid la joncțiunea căilor aero-digestive (Waldeyer, 1884) au fost „ingredientele finale care au dus la apariția adeno-amigdalectomiei moderne. Avântul chirurgical al acelor timpuri, îmbunătățirea tehnicii chirurgicale și conceptul prevalent al infecției de focar ca o sursă de boli sistemice au stat la baza apariției amigdalectomiilor „în masă" din prima jumătate a secolului nostru.

În deceniul al IV-lea adeno-amigdalectomiile au reprezentat o treime din totalul intervențiilor chirurgicale în SUA, iar în Marea Britanie au fost amigdalectomizați între 50% și 75% dintre copii.[3]

Nu trebuie uitat însă că în era preantibiotică adeno-amigdalectomia era practic o măsură de sănătate publică, frecvent profilactică împotriva supurațiilor profunde ale gâtului, emboliilor septice, difteriei, glomerulonefritei poststreptococice, febrei reumatice, etc.

Declinul adeno-amigdalectomiei a început în anii '40 ca o consecință a numeroaselor critici din interiorul și din afara lumii medicale, declanșate de numeroasele indicații operatorii neîntemeiate și de o mortalitate inacceptabilă (1:2000).[2]

De asemenea, apariția Penicilinei a avut un rol foarte important în reducerea numărului de amigdalectomii, același efect avându-l și interesul pentru consecințele imunologice ale acestei intervenții. Astăzi, bolile amigdalelor palatine sunt abordate separat de cele ale adenoizilor, cu mai mult respect pentru funcțiile imunologice. În numeroase cazuri, la copii există indicație atât pentru amigdalectomie cât și pentru adenoidectomie, dar adeno-amigdalectomia nu trebuie să fie o regulă.

Indicațiile „infecțioase" ale amigdalectomiei dețin în continuare ponderea cea mai mare după cum reiese și din cazuistica noastră. Decizia de a efectua amigdalectomia sau de a temporiza intervenția la pacienții cu amigdalite acute frecvente trebuie să fie bine individualizată; medicul trebuie să aprecieze exact frecvența, severitatea și durata episoadelor infecțioase acute, în strânsă corelație cu incapacitatea de muncă generată de acestea (numărul absențelor de la școală sau de la locul de muncă). Este necesară cunoașterea exactă a tuturor caracteristicilor episoadelor acute: exudatul amigdalian, febra, adenopatiile cervicale, culturi pozitive pentru streptococul β–hemolitic de grup A, gradul de eficiență al tratamentelor antibiotice.[4]

La copil, frecvența mare a puseelor de amigdalită acută se datorează în bună parte unui regim de viață incorect și factorilor de mediu; bolile infecto-contagioase reduc rezistența generală a organismului, iar unele obiceiuri greșite ca respirația bucală susținută și consumarea rapidă a unor cantități mari de lichide prea reci, reduc rezistența locală favorizând instalarea anginelor acute, mai ales în perioadele cu schimbări rapide ale temperaturii atmosferice.[5]

Alte condiții care contribuie la apariția recidivelor frecvente sunt numărul mare de bacterii producătoare de beta-lactamază și faptul că streptococul piogen se poate „ascunde" în interiorul celulelor epiteliale unde este protejat față de antibiotice.[6]

În privința numărului de pusee acute de amigdalită necesare pentru a indica amigdalectomia există diferite opinii, acesta fiind un criteriu relativ. Considerăm că 4-5 episoade de

amigdalită acută (documentate clinic și biologic) într-un an sunt suficiente pentru a indica tratamentul chirurgical, iar prezența streptococului β-hemolitic de grup A constituie un argument în plus.

Infecțiile repetate ale amigdalelor duc la „vindecarea" bolii prin fibroză; în această situație reducerea microcirculației împiedică răspunsul imun și antibioticul să distrugă microorganismele din miezul amigdalei, care vor fi responsabile de reacutizarea procesului infecțios când imunitatea pacientului este compromisă sau când apare o a doua agresiune alergică sau virală.

Amigdalita cronică necesită o atenție deosebită în privința diagnosticului; poate evolua latent toată viața cu o simptomatologie locală minimă, sau poate deveni un focar de infecție activ cu răsunet asupra întregului organism.[7] La examenul local al amigdalelor este greu de făcut o diferențiere între o situație normală și una în care există potențialul focar de infecție.[8] Dimensiunea amigdalei nu constituie un criteriu diagnostic pentru amigdalita cronică, dar mai frecvent sunt prezente amigdalele mici, atrofice.[7,9,10] Pot fi prezente adenopatii mari, mezenterice, care pot provoca dureri abdominale cu fiecare nou atac de amigdalită acută.[11] Analizele de laborator pot fi în limite normale sau pot evidenția un sindrom inflamator nespecific.[12] În cursul evoluției unei amigdalite cronice pot apare complicații la distanță, cele mai cunoscute fiind afecțiuni articulare, nefropatii, valvulopatii, eczemă, urticarie cronică, eritem nodos, iridociclită sau complicații locale ca flegmoanele periamigdaliene sau perifaringiene.[8,10] Experiența practică a demonstrat că amigdalectomia este benefică în toate aceste situații. Majoritatea amigdalectomiilor care s-au efectuat în Clinica ORL Târgu - Mureș pentru afecțiuni cu posibilă etiologie focală s-au încadrat în intervalul 15-29 de ani cu predominanța netă a sexului feminin, multe din aceste cazuri prezentând crioglobulinemii și hipomagneziemie.

Abcesul periamigdalian, complicație a amigdalitelor, poate evolua spre o infecție a spațiilor profunde ale gâtului și poate compromite calea aeriană în special la copii mari și la adulți.[13] Unii autori recomandă amigdalectomia „la cald" când decolarea amigdalei bolnave se face ușor,[4] dar există riscul diseminării septice și al hemoragiei; alții recomandă amigdalectomia numai după un al doilea abces periamigdalian.[13,14] Conduita noastră este amigdalectomia „la rece" după patru săptămâni de la retrocedarea inflamației acute.

În ultimii ani hipertrofia amigdaliană deține o pondere tot mai mare în cadrul indicațiilor amigdalectomiei la copil. Istoria modernă a acestei indicații a început în 1956 când Spector și Bautista au raportat două cazuri de copii mici cu obstrucție acută a căilor respiratorii superioare, secundară adeno-amigdalitei, unul necesitând traheostomie. După zece ani a apărut prima descriere a unui sindrom de hipertensiune pulmonară, cord pulmonar și insuficiență cardiacă congestivă, care a putut fi rezolvat prin adeno-amigdalectomie.[2] În 1966 Gastaut a observat că simptome similare precum și hipersomnolență pot fi cauzate de obstrucția intermitentă a căilor aeriene în timpul somnului, condiție denumită „obstructive sleep apnea" (OSA).

Apneea nocturnă în somn (OSA) este o obstrucție funcțională a căii aeriene superioare specific indusă de somn, care apare când forța de colaps a presiunii inspiratorii negative depășește forța dilatatoare a musculaturii orofaringiene.[2] Obezitatea este un factor predispozant pentru OSA la toate grupele de vârstă. Simptomatologia obstructivă în hipertrofia amigdaliană depinde mult de modul de inserție al amigdalei în loja sa[5], de dimensiunile luetei și de distanța dintre cele două amigdale.[15] În cazuistica noastră hipertrofia amigdaliană și OSA au incidența maximă în intervalul 4-6 ani, în special la băieți. Amigdalectomia sau adeno-amigdalectomia rezolvă prompt sindromul OSA la copii.

Lipsa unor criterii foarte exacte pentru indicațiile amigdalectomiei duce uneori la situația în care pacientul este nevoit să aleagă între recomandări pro și contra amigdalectomiei făcute de medici din specialități diferite. Realizarea unui consens în luarea deciziei operatorii nu poate fi făcută decât prin analizarea individuală a fiecărui caz sub toate aspectele clinice și paraclinice și printr-o colaborare activă cu alte specialități.

BIBLIOGRAFIE

1 Curtin JM - *The hystory of tonsil and adenoid surgery.* Otolaryngol Clin North Am, 1987; 20:415-419

2 Rosenfeld RM, Green RP - *Tonsillectomy and adenoidectomy: changing trends.* Ann Otol Rhinol Laryngol 1990; 99:187-191

3 Fry J - *Are all "T's and A's" really necessary?.* Br Med J 1957; 1:124-129

4 Bluestone CD - *Current indications for tonsillectomy and adenoidectomy.* Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101:58-64

5 Mülfay V- *Profilaxia și tratamentul ORL*, Editura medicală, București 1993:159-164

6 Osterlund A, Engstrand L - *An intracellular sanctuary for Streptococcus pyogenes in human tonsilar epithe-*

lium - studies of asymptomatic carriers and cultured biopsies. Acta Otolaryngol 1997; 117:883-888
7 Beker W, Naumann HH, Pfaltz CR - *Ear, nose and throat diseases,* Georg Thieme Verlag, Stutgart - New-York 1994:350-354
8 Drasoveanu C, Mulfay G, Sabău S - *Oto-rino-laringologie,* UMF Târgu-Mureş, 1993:192-212
9 Colman BH - *Hall & Colman's Diseases of the nose, throat and ear, and head and neck,* Churchill Livingstone Edinburg 1992:95-102
10 Buruiană M, Ivanovici M, Mustăţea N - *Otorinolaringologie pediatrică.* Editura All Bucureşti 1998:19-32
11 *Otolaryngology head and neck surgery* Vol. 2, Mosby Year Book St. Louis 1993:1183 - 1198
12 Tomescu E, Cosgarea M, Manu D - *Curs elementar de oto-rino-laringologie.* UMF Cluj-Napoca 1995:48-65
13 Modi P, Steinberg J - *Modern concepts of tonsillectomy.* Can Fam Physician 1990; 36:745-747
14 Senez B, Laugier J - *Indications de l'adenoidectomie et/ou de l'amygdalectomie chez l'enfant.* Ann Otolayngol Chir Cervicofac 1998; 115:22-45
15 Brodsky L - *Modern assessment of tonsils and adenoids.* Ped Clin North Am 1989; 36:1551-1567

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Particularităţi ale aspectului ecografic al endometrului sub tratament cu Tamoxifen

Szabó Béla

În acest articol au fost studiate 143 de cazuri cu metroragie în pre- şi postmenopauză, la care înaintea chiuretajului uterin s-a efectuat ecografie vaginală. Şapte femei din acest lot aveau în antecedente neo mamar operat şi erau sub tratament cu Tamoxifen. La acest grup s-a remarcat frecvenţa crescută a cancerului de endometru, iar cu ocazia examenului ecografic s-a întâlnit mai frecvent existenţa zonelor microchistice, halou subendometrial şi asimetria endometrului. În cazul pacientelor tratate cu Tamoxifen s-au găsit valori medii mai mari ale grosimii endometriale la toate tipurile de leziuni histopatologice faţă de lotul femeilor netratate cu Tamoxifen pentru care considerăm că screeningul ecografic este imposibil la acest grup şi chiuretajul uterin trebuie efectuat la fiecare caz de metroragie.

Cuvinte cheie: tamoxifen, cancer de endometru

This paper is a retrospective study of 143 cases of women with perimenopausal bleeding, where an vaginal ultrasound was performed before the bioptic biopsy.Seven of these women had a history of surgery for breast carcinoma and had undergone Tamoxifen therapy. In this group we found a high incidence of endometrial neoplasia with the specific ultrasound imagine of asimetric uterine cavity, microchistic zones, subendometrial shadows. In the group with Tamoxifen therapy the mean thickness of endometrium was greater than in the non Tamoxifen therapy group regardless the histological aspects. Conclusions: the ultrasound imaging is not the choice for the screening of endometrial neoplasia in patients treated with Tamoxifen, the refrain from curettage is prohibited.

Key words: tamoxifen, endometrial neoplasia

Tamoxifenul a fost introdus în terapia cancerului de sân în 1971 de Cole,[1] iar începând din anii '80 a fost utilizat pe scară largă şi în ţara noastră. În 1985 a fost semnalată pentru prima oară apariţia cancerului de endometru la bolnavele tratate cu Tamoxifen,[2] după care au apărut o serie de articole pro şi contra în ceea ce priveşte relaţia dintre apariţia cancerului de endometru şi tratamentul cu Tamoxifen.

Anteby a descris pentru prima oară discordanţa dintre aspectul ecografic şi histeroscopic al endometrului la pacientele tratate cu Tamoxifen.[3]

Cohen[4] şi Tepper[5] au descris discordanţa dintre aspectul de endometru gros ecografic şi aspectul macroscopic al endometrului obţinut cu ocazia chiuretajului.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost examinate 143 femei cu metroragie în pre şi postmenopauză, la care s-a efectuat ecografie vaginală pentru studiul endometrului şi la care ulterior s-a efectuat chiuretaj uterin sau histerectomie, la un interval de cel mult trei zile de la examinarea ecografică. Din cele 143 femei 7 erau sub tratament cu Tamoxifen, toate având în antecedente neo mamar operat.

Examinările au fost efectuate cu un aparat ecografic Concept D (Dynamic Imaging) aflat în dotarea Clinicii de Obstetrică şi Ginecologie nr.I, cu o sondă vaginală de 7,5 MHz, la care formaţiunile retrouterine se proiectează în partea superioară al ecranului, ca şi la majoritatea aparatelor folosite în Europa. Măsurarea grosimii endometriale s-a efectuat în secţiune sagitală, măsurând distanţa dintre cele două interfeţe, dintre miometru şi endometru, extern- extern (Double Layer). S-a luat în considerare grosimea cea mai mare. Dacă s-a găsit acumulare de lichid intracavitar, grosimea acestuia a fost scăzută din grosimea globală. S-au mai urmărit şi alte aspecte ecografice ale endometrului ca: ecogenitate, omogenitate, delimitare faţă de miometru, prezenţa lichidului intracavitar, existenţa haloului subendometrial, asimetria cavităţii uterine.

Rezultatele obţinute au fost comparate cu cele ale examenului histopatologic, acesta din urmă fiind considerat "standard". Rezultatele histopatologice au fost împărţite în şase grupe: 1). cancer de endometru, 2). hiperplazie adenomatoasă, 3). hiperplazie glandulo-chistică, 4). polip endometrial, 5). endometru proliferativ, 6). endometru atrofic. În cazul în care materialul

Disciplina de Obstetrica Ginecologie I, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 5.09.1997
Adresa pentru corespondenţă: Szabó B, UMF Târgu - Mureş, str. Gh. Marinescu nr. 38

obținut prin chiuretaj era insuficient sau necorespunzător pentru interpretarea histologică, acesta a fost inclus în categoria atrofiilor.

REZULTATE

Repartiția cazurilor în funcție de rezultatul examenului histopatologic este redată în tabelul I.

Tabelul I. Repartizarea cazurilor de metroragie în pre- și postmenopauză în funcție de rezultatul examenului histopatologic (n=14)

Nr. crt.	Rezultat EHP	Cazurile fără tratament cu Tamoxifen		Cazurile sub tratament cu Tamoxifen		Total
		Nr.	%	Nr.	%	
1.	Cc de endometru	26	19,12	2	28,57	28
2.	H.adenomatoasă	12	8,82	1	14,29	13
3.	H.glandulo-chistică	42	30,88	0	0	42
4.	Polipi	10	7,35	2	28,57	12
5.	Endometru prolif.	14	10,30	0	0	14
6.	Endometru atrofic	32	23,53	2	28,57	34
	TOTAL	136	100,00	7	100,00	143

Din cele două cazuri de cancer de endometru, unul era bine diferențiat iar celălalt slab diferențiat.

La corelarea rezultatului examenului histopatologic cu aspectul ecografic în primul rînd cu grosimea endometrului, s-au găsit diferențe semnificative între grosimea medie a diferitelor leziuni histopatologice la bolnavele care nu au urmat tratament cu Tamoxifen. Astfel, s-a găsit diferență semnificativă între grosimea medie a cancerului de endometru și hiperplazia adenomatoasă ($p < 0,05$) și între hiperplazia glandulo-chistică și endometrul proliferativ ($p < 0,001$) (Tabelul II).

Tabelul II. Grosimea medie endometrială a diferitelor leziuni histopatologice la femeile care nu au urmat tratament cu Tamoxifen[6] (n=136)

Nr. crt.	Rezultatul EHP	Nr. cazuri	Valori limită	Grosime a medie	X^2
1.	Cc endometru	26	8 - 29	16,6 - 7	
2.	H adenomatoasă	12	9 - 16	12,3 - 3,1	p< 0,05
3.	H.glandulo - chistică	42	4 - 22	10,4 - 4	
4.	Polipi	10	5 - 11	7,4 - 2,3	
5.	Endometru prolif.	14	2 - 12	5,4 - 3,6	p< 0,001
6.	Endometru atrofic	32	1 - 9	3,7 - 2,3	

În cazul femeilor sub tratament cu Tamoxifen s-au găsit valori medii mult mai mari ale grosimii endometriale la toate tipurile de leziuni. Astfel, la cele două cazuri de cancer de endometru grosimea endometrului era de 23 respectiv 19 mm. S-a găsit diferență mare între cele două loturi și în cazul endometrului atrofic. La pacientele care nu au urmat tratament cu Tamoxifen nu s-a găsit endometru atrofic la o grosime endometrială mai mare de 9 mm, iar la cele tratate cu Tamoxifen, ambele cazuri cu endometru atrofic, grosimea endometrului era mai mare de 9 mm (Tabelul III).

Tabelul III. Grosimea medie endometrială a diferitelor leziuni histopatologice la cazurile de tratament cu Tamoxifen (n=7)

Nr. crt.	Rezultatul EHP	Nr. cazuri	Valori limită	Grosimea medie
1.	Cc de endometru	2	19-23	21
2.	H.adenomatoasă	1	10	10
3.	Polipi	2	11-13	12
4.	Endometru atrofic	2	10-12	11

S-au studiat și alte aspecte ecografice ale endometrului.

Haloul subendometrial reprezintă o vascularizație mai bogată a acestuia. A putut fi pus în evidență la toate cazurile sub tratament cu Tamoxifen. În cazul femeilor care nu au urmat tratament cu Tamoxifen acest halou a fost prezent în 61,53 % la cazurile de cancer de endometru și în 47,6 % respectiv 50% la cazurile de hiperplazie adenomatoasă, respectiv hiperplazie glandulo-chistică. În cazul endometrului atrofic și polipilor endometriali existența acestui halou a fost cu totul excepțională.

Zonele microchistice au fost prezente la lotul femeilor sub tratament cu Tamoxifen la toate cazurile de endometru atrofic, pe când în lotul femeilor care nu au urmat tratament cu Tamoxifen acest aspect era prezent doar într-o proporție de 6,25% în cazul atrofiilor.

Asimetria endometrului cu deformarea cavității uterine s-a găsit mai frecvent în cazul polipilor endometriali și al cancerului de endometru la ambele grupe.

Acumulare de lichid endocavitar s-a găsit la 30,77 % din cazurile de cancer de endometru și 28,57 % din cazurile de hiperplazie glandulo-chistică la pacientele care nu au urmat tratament cu Tamoxifen. La pacientele tratate cu Tamoxifen s-a găsit un singur caz de hidrometrie, la un caz de cancer de endometru.

DISCUȚII

După o primă semnalare a apariției cancerului de endometru după tratament cu Tamoxifen (în 1985) au apărut multe articole care încearcă să scoată în evidență efectul carcinogenetic al Tamoxifenului asupra endometrului.[2,7,8,9]

În S.U.A. se raportează anual trei cazuri de cancer endometrial la 1000 de femei tratate cu Tamoxifen,[2] în general la femeile aflate sub tratament pe timp îndelungat - peste doi ani - cu doză de 40 mg pe zi. Mignette a găsit același fenomen în Franța în 1,6%.[10] În studiul nostru toate femeile se aflau sub tratament cu Tamoxifen de peste doi ani cu doză între 20-40 mg pe zi.

Și în cazuistica noastră se remarcă incidența crescută a cancerului de endometru la lotul femeilor sub tratament cu Tamoxifen: 28,57%, față de 19,12 % întâlnit la femeile cu metroragii în pre și postmenopauză care nu au urmat tratament cu Tamoxifen. De asemenea, se remarcă incidența crescută a formelor de cancer slab diferențiate (50%) la cele tratate cu Tamoxifen asemănător observațiilor celorlalți autori.[2,13] Incidența polipilor endometriali a fost de asemenea mult crescută la cele tratate cu Tamoxifen 28,57 %, față de 7,35 % întâlnit la celălalt lot, fapt semnalat și de Silva.[13]

Tamoxifenul poate avea și efecte estrogen agoniste într-un mediu de estradiol scăzut (estrogen-like effect).[4] Prin aceasta se explică și apariția endometriozei în menopauză la unele cazuri tratate cu Tamoxifen descrise de Le Boudec.[11]

Tamoxifenul formează în citosol un complex Tamoxifen-receptor care pătrunde în nucleu și amplifică sinteza receptorilor progesteronici (gestogen-like effect).[12]

Efectul progestativ induce activitatea secretorie a endometrului. Acest efect progestativ se exercită și asupra vaselor și structurilor stromale, ceea ce determină edem stromal.[9] Prin acesta se explică probabil particularitățile: discordanța între grosimea endometrului evidențiat ecografic și aspectul atrofic evidențiat histeroscopic[4] și alte aspecte bizare al endometrului întâlnite la examenul ecografic: incidența crescută a haloului subendometrial și a imaginilor microchistice.

Asemenea lui Tepper[5], nici în studiul nostru nu s-a găsit o diferență semnificativă între leziunile maligne și benigne în ceea ce privește grosimea acestora.

Frecvența hidrometriei întâlnite în studiul nostru - 14,28 % este asemănătoare cu cea evidențiată de Le Boudec,[15] însă nu am întâlnit aspecte de hidrometrie septată, cloazonată cu frecvența cu care au fost întâlnite de acesta.

CONCLUZII

1) Se remarcă incidența crescută a cancerului de endometru la pacientele tratate cu Tamoxifen, în special a formelor nediferențiate.

2) Este relevantă discordanța între grosimea mare a endometrului întâlnit ecografic și cantitatea redusă a materialului obținut prin chiuretaj.

3) În cazul tratamentului cu Tamoxifen nu se poate pune în evidență o diferență semnificativă între leziunile maligne și benigne ale endometrului privind grosimea acestui.

4) Sub tratament cu Tamoxifen aspectul ecografic al endometrului prezintă multiple particularități: grosimea medie crescută a tuturor leziunilor, frecvența crescută a haloului subendometrial și a imaginii microchistice.

5) Datorită celor de mai sus, în cazul tratamentului cu Tamoxifen screeningul ecografic este aproape imposibil pentru depistarea leziunilor maligne, pentru care chiuretajul uterin trebuie efectuat la toate cazurile în care se ridică suspiciunea de cancer de endometru.

BIBLIOGRAFIE

1 Pelinescu O Zaharia - *Efecte terapiei cu Tamoxifen* Obstetr Ginecol 1996; 44:189-194

2 Jordan VC, M Morrow - *Should clinicians be concerned about the carcinogenetic potential of Tamoxifen?* Eur J Cancer 199; 30A:1714-1721

3 Anteby ES Yague, D Zacut - *Pseudoendometrial hiperplazia in women treated with Tamoxifen* Ultrasound Obstet Ginecol 1993; supl.3:64-67

4 Cohen I, D Rose, R Tepper et al - *Ultrasonographic evaluation of the endometrium and correlation with endometrial sampling in postmenopausal patient treated with Tamoxifen* J Ultrasound Med 1993; 12:275-281

5 Tepper R, I Cohen, M Altaras et al - *Doppler flow evaluation of pathologic endometrial conditions in postmenopausal breast cancer patiens treated with Tamoxifen* J of Ultrasound Med 1994; 13:648-652

6 Szabo B - *Valoarea ecografiei vaginale în studiul endometrului în pre- și postmenopauză* Obstetr Ginecol 1997; 45:55-58

7 Meynotte H - *Les inconnues du tamoxifen*, Bull Cancer 1995; 82:6-8

8 Livolski VA, KE Salhay, E Dowdy - *Endocervical adenocarcinoma in Tamoxifen treated pacient*, Am J Obstetr Gynecol 1995; 172:1065-1066

9 Le Boudec G, J Dauplat - *Cancer de L'endometre du aux antiestrogenes*, Rev Fr Gynecol Obstet 1992; 87:345-348

10 Mignette H, Sarco, C Larinet et al - *Traitement adjuvant du cancer du sein par tamoxifen et cancer de l" endometre*, Bull Cancer 1991; 78:969-978

11 Le Boudec G, Ph Kaufman, IM Pingeon et al - *Endometriose postmenopausique developpe sous tamoxifen*, Rev Fr Gynecol Obstert 1991; 86:407-409

12 Gorodeski GIR, Beery B Lunenfeld et al - *Tamoxifen increase plasma estrogen binding equivalents and has an estradiol agonistic effect on histologycally normal premenopausal and postmenopausal endometrium.* Fertil Steril 1992; 57:320-327

13 Silva EG, Carmen Torros, Michele Follen-Mitchell - *Malignanat neoplasm of the uterine corpus in patients treated for breast carcinoma, The effect of Tamoxifen* Inst J Gynecol Pathol 1994, 13:248-258

14 Corley DI Rowe, MT Curts et al - *Postmenopausal bleedings from unusual endometrial polyps in women on chronic Tamoxifen therapy*, Obstetr Gynecol 1992; 179:111-116

15 Le Boudec G, Y Ptak, H Ronayette et al - *Postmenopausal hydrometrie, influence of tamoxifen*, Rev Fr Gynecol Obstetr, 1994; 89:597-602

Corelaţie între sindroamele polimalformative şi malformaţiile cardiace congenitale

Rodica Togănel, Ioan Muntean, Liliana Gozar, Anca Sglimbea

Lucrarea cuprinde un studiu efectuat în judeţul Mureş privind unele corelaţii între malformaţiile cardiace congenitale şi 265 cazuri de sindroame polimalformative cromozomiale, mendeliene, teratogene şi necunoscute, apărute la nol-născuţi, sugari şi copii.
Cuvinte cheie: malformaţii cardiace, sindroame polimalformative, sfat genetic

This work is based on a study performed in Mureş county regarding some correlation between congenital heart disease and 265 cases of polymalformative, chromosomal, mendelian, teratogen and unknown syndroms encountered in newborn, infants and children.
***Key words:** congenital heart disease*

Lucrarea cuprinde un studiu efectuat la Cabinetul de Cardiologie Pediatrică şi Cabinetul de Genetică din Policlinica Judeţeană de Copii Târgu - Mureş (medic şef: dr.Florica Sglimbea), având drept scop evaluarea prevalenţei şi tipului malformaţiilor cardiace congenitale asociate altor malformaţii majore din cadrul sindroamelor polimalformative.

Studiul a fost efectuat pe o perioadă de 13 ani (1985-1997) prin delimitarea sindroamelor polimalformative (SP) din totalitatea bolnavilor care au prezentat două sau mai multe malformaţii majore diferite, rezultate prin erori ale morfogenezei, excluzându-se din grupul studiat anomaliile aparent multiple.

În perioada studiului efectuat pe cazuistica existentă în judeţul Mureş, zonă geografică bine definită, cu condiţii nespecifice, fără zone izolate, cu o populaţie cu caractere medii, s-au înregistrat un număr de 265 cazuri de SP din totalul de 2797 cazuri de malformaţii, reprezentând 9,4 %, cifră care concordă cu datele din literatură,[1,2] malformaţiile cardiace congenitale (MCC) fiind prezente la un număr semnificativ de bolnavi, 134 cazuri cu o prevalenţă semnificativă (50,5%) şi o structură a frecvenţei tipului de MCC în consens cu datele din literatură.[3,4,5] Este cunoscută asocierea MCC cu malformaţiile extracardiace,[6] dar corelaţia între ele este lacunar definită datorită absenţei unor studii documentate.[7]

Recunoaşterea şi diagnosticul acestor asocieri are importanţă în evaluarea şi prognosticul privind dezvoltarea copilului, posibilitatea apariţiei complicaţiilor imediate şi a evoluţiei ulterioare, precum şi acordarea sfatului genetic.

Sindroamele polimalformative sunt combinaţii de anomalii congenitale probabil având aceeaşi etiologie fără a fi o consecinţă a unei erori singulare.

În practică se deosebesc:

SP veritabile - combinaţie de anomalii congenitale având probabil aceeaşi etiologie şi care în mod curent nu sunt interpretate ca o consecinţă a unei erori singulare, localizate în morfogeneză.

SP de etiologie necunoscută - cu un tablou clinic plurimalformativ în care s-a determinat o etiologie specifică.

Studiile efectuate în ultimele decenii privind etiologia MCC au ajuns la concluzia că aproximativ 8% din bolnavi au o bază genetică primară, aceasta fiind în principal asociată cu un sindrom cromozomial sau mendelian. Marea majoritate a bolnavilor cu malformaţii cardiace congenitale au la bază o etiologie multifactorială, predispoziţia genetică interacţionând cu factorii mezologici în 90 % , iar în 2 % determinări predominant genetice.[1,8]

Până în prezent nu există studii ample, concentrice privind asocierea MCC cu malformaţii extracardiace, astfel încât să se poată elabora măcar "speculaţii", dacă nu ipoteze pertinente privind etiologia acestora.

Policlinica Judeţeană Copii Târgu - Mureş: Cabinetul de Cardiologie Pediatrică şi Cabinetul de Genetică
Primit la redacţie:11.12.1998
Adresa pentru corespondenţă: Rodica Togănel, Policlinica Judeţeană Copii Târgu - Mureş: Cabinetul de Cardiologie Pediatrică şi Cabinetul de Genetică

MATERIAL ȘI METODĂ

Realizarea lucrării a fost posibilă prin colaborarea Cabinetului de Cardiologie Pediatrică și a Cabinetului de Genetică din cadrul Policlinicii Județene de Copii Târgu - Mureș.

Malformațiile cardiace dispensarizate la Cabinetul de Cardiologie Pediatrică din cadrul Policlinicii de Copii cuprind întreaga patologie din teritoriul județului Mureș. Realizarea centralizării malformațiilor congenitale s-a efectuat prin colaborarea cu secțiile de pediatrie, neonatologie, dispensarele medicale și școlare din întregul județ.

Sindroamele polimalformative s-au delimitat de totalitatea cazurilor de malformații congenitale depistate, luându-se ca definiție de bază prezența la aceeași persoană a două sau mai multe malformații majore diferite, rezultate din erori diferite de morfogeneză, care apar aproximativ în același timp. Astfel, s-au exclus din materialul de studiu secventele, defectele politope, anomaliile congenitale complexe și bolile genetice fără malformații multiple. După excluderea anomaliilor aparent multiple, a urmat analizarea individuală a fiecărui caz. Cazurile au fost dispensarizate la nivelul Cabinetului de Genetică folosindu-se "Fișa de evidență - Malformații Congenitale și Boli Genetice", fișă implementată la sugestia ministerului.

S-a încercat încadrarea cazurilor de SP după clasificarea din tabelul I.

Tabelul I Clasificarea sindroamelor polimalformative

I.Sindroame polimalformative cunoscute (veritabile)	125 cazuri - 47 %
1.Sindroame polimalformative cromozomiale	64 cazuri - 24,1 %
2.Sindroame polimalformative mendeliene	49 cazuri - 18,5 %
3.Sindroame polimalformative teratogene	12 cazuri - 4,5 %
II.Sindroame polimalformative necunoscute	140 cazuri - 52,8 %
1.Asociații	35 cazuri - 13,2 %
2.Sindroame polimalformative cunoscute cu etiologie necunoscută	28 cazuri - 10,5 %
3.Sindroame polimalformative tip neprecizat	77 cazuri - 29 %

În cazul SP asociate cu MCC s-a analizat: epidemiologia cazurilor (prevalența la naștere, sex, greutate la naștere, vârsta gestațională), paritate, sezonalitatea nașterilor, evoluția cazurilor, categorii de malformații congenitale, numărul malformațiilor majore, antecedentele familiale, datele teratologice și obstetricale ale cazurilor.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În perioada celor 13 ani de studiu s-au depistat 265 cazuri de sindroame polimalformative cu o distribuție care rezultă din tabelul II.

Tabelul II. Structura SP

Tip SP	Nr.cazuri	%
Sindroame polimalformative cromozomiale	64	24,1
Sindroame polimalformative mendeliene	49	18,5
Sindroame polimalformative teratogene	12	4,5
Sindroame polimalformative tip asociație	35	13,2
Sindroame polimalformative cunoscute	28	10,5
Sindroame polimalformative de tip neprecizat	77	29

În ceea ce privește SP cromozomiale, acestea au prezentat structura din tabelul III.

Tabelul III. Structura sindroamelor polimalformative cromozomiale

Tip SP	Nr. cazuri	%
Anomalii cromozomiale autozomiale	63	98,4
Sindrom Down(Trisomia 21)	50	79,1
Sindrom Edwards(Trisomia 18)	5	7,9
Sindrom Patau(Trisomia 13)	6	9,5
Monosomia 18q	1	1,5
Sindrom de deletie cromozom 3	1	1,5
Anomalii cromozomiale gonosomale	1	1,5
Sindrom Turner	1	1,5

Malformațiile cardiace congenitale asociate SP cromozomiale au fost prezente în 46 cazuri - 71,8 % (80 % la S.Edwards, 76,3 % la S.Down si 50 % la S. Patau). Structura MCC în SP cromozomiale, în ordinea frecvenței, este dată în tabelul IV.

Tabelul IV.MCC in cadrul SP cromozomiale.

MCC	Nr. cazuri
DSV	14
DSA	12
CAP	5
CAV*	5
CoA*	4
TAC*	2
St.A *	2
Tetr. Fallot	2

*CoA-coarctație de aortă
*CAV-canal atrioventricular
*TAC-trunchi arterial comun

Antecedentele familiale ale sindroamelor polimalformative cromozomiale, care au avut o

prevalență generală de 0,50 %, au fost prezente în 19 (29,68%) din cazuri, astfel:

-consagvinitate;
-alte malformații;
-retard mintal;
-epilepsie.

Tabelul V. Vârsta parentală în cazul sindroamelor polimalformative cromozomiale:

Vârsta mamei	sub 30 ani	21
	peste 30 ani	29
	peste 40 ani	7
Vârsta tatălui	sub 30 ani	17
	peste 30 ani	27
	peste 40 ani	4

Studiul celor 49 SP mendeliene au reprezentat 18,1 % din totalitatea SP si 39 % din SP veritabile, arată o structură extrem de variată, așa cum rezultă din Tabelul VI.

Tabelul VI. Structura sindroamelor polimalformative mendeliene:

	Denumire	Nr. McKusic	Nr. cazuri
	S. Mendeliene malformative		
AD*	S.Holt -Oram	142 900	3
	S.Townes	189 800	2
	S.Crouzon	123 300	2
	S.Freeman-Sheldon	193 700	1
	S.Hallermann-Streif	234 100	1
	S.Waardenburg-Klein	193 500	1
	S.Eec fără despicătura labio-palatină	129 810	1
	Microsomie hemifacială cu defecte radiale	141 400	1
	S.de displazie ectodermală	305 100	1
	S.oro-facio-digital	311 200	1
AR**	S.Cofs	214 150	5
	S.Marinescu-Sjogren	248 800	4
	S.Meckel	249 000	3
	S.Jarcho-Levin	277 300	3
	S.Roberts	268 300	1
	S.Majewski	263 520	1
	S.Wartburg	236 670	1
	Leprauchianism	246 200	1
	displazie geleofizică	231 050	1
	S.Ivemark	208 530	6
	S.Smith-Lemli-Opitz	270 400	1
	S.Fanconi Tip I	227 650	1
	S.Ellis-Van-Creveld	100 800	1
	S.Beals	224 900	1
	S.Mendeliene metabolice		
AD	S.polichistic	174 050	1
AR	S.Niemann-Pick	257 220	2
	S.Hurler	252 800	1
	S.Debre-Fibiger	201 710	1

*AD=transmitere autosomal dominantă
**AR=transmitere autosomal recesivă

Malformații cardiace congenitale în sindroamele polimalformative mendeliene au fost prezente la 19 cazuri (38,7 %).

Tabelul. VII. Structura MCC în SP mendeliene

MCC	Nr. cazuri
DSV	7
DSA	5
Cord trilocular	3
C AV	1
TMV	1
Atrezie de artera pulmonară	1
Stenoza pulmonară	1

Antecedentele familiale la sindroamele polimalformative mendeliene le-am întâlnit în 48,7 % cazuri: malformații identice - 8 cazuri; antecedente familiale înrudite - 5 cazuri; consangvinitate - 5 cazuri.

În ceea ce privește antecedentele teratogene 2 cazuri și cele obstetricale - 2 cazuri, acestea sunt nesemnificative.

Sindroame polimalformative teratogene alcătuiesc un grup relativ restrâns de 12 cazuri, datorită dificultăților de încadrare în această categorie cu criterii stricte. Tabelul VIII prezintă structura cazurilor în funcție de agentul teratogen.

Tabelul VIII. Structura SP teratogene

SP teratogene	Nr. cazuri
Embriopatie rubeolică	5
Embriopatie diabetică	4
Embriopatie alcoolică	1
Asociatie Schizis	2

Malformațiile cardiace congenitale au fost prezente la 6 cazuri, având următoarea structură:

Tabelul IX Structura MCC în SP teratogene

MCC	Nr. cazuri
DSV	3
Ectopia cordis	2
TAC	1
CoA	1
Tetr. Fallot	1
CAP	1

Antecedentele teratogene sunt chiar cele considerate etiologice la categoria aceasta de SP și se remarcă lipsa antecedentelor familiare; antecedente obstetricale în 3 cazuri.

Sindroamele polimalformative tip asociaţie cu etiologie necunoscută au cuprins un grup de 35 de cazuri, reprezentând o combinaţie de mai multe malformaţii congenitale care nu se încadrează în sindroamele polimalformative veritabile, dar nu pot fi considerate nici o asociaţie întâmplătoare deoarece asocierea apare mai frecvent decât frecvenţa malformaţiilor componente. Tabelul X prezintă structura acestui grup de sindroame.

Tabelul X. Structura sindroamelor polimalformative tip asociaţie

SP asociaţie	Nr.cazuri	%
Asociatia Schizis	13	37,1
Asociatia VACTERL	9	25,7
Asociatia Posturală	8	22,8
Asociatia BD-HD	1	2,8
Asociatia CHARGE	2	5,7
Asociatia CK-HD	1	2,8
Asociatia rahischizis-meningocel	1	2,8

Din 35 de cazuri de SP tip asociaţie, în 14 cazuri au fost prezente MCC, cu o frecvenţă mai crescută a DSV, DSA, dar s-au înregistrat şi cazuri cu mai multe malformaţii cardiace.

Tabelul XI. Structura MCC în SP tip asociaţie

MCC	Nr. cazuri
DSV	6
DSA	4
CoA preductală + CAP	3
C A-V	3
TAC	1
Ectopia cordis	1
Drenaj aberant de vene pulmonare	1
Atriu unic,ventricul unic	1

Antecedentele familiale ale sindroamelor polimalformative tip asociaţie se remarcă prin numărul redus de alte malformaţii şi lipsa oricărei malformaţii înrudite sau oricărei malformaţii identice: alte malformaţii-4cazuri; alte antecedente (retard mintal, surdomutitate) - 3 cazuri. În antecedentele teratogene ale sindroamelor de asociere se remarcă în total 7 cazuri (două cazuri de viroză cu hipertermie la două cazuri de asociaţie Schizis şi două cazuri de tratamente estrogenice la alte două cazuri de asociaţie Schizis, dar corelarea lor etiologică este puţin probabilă). Antecedentele obstetricale au fost prezente în 9 cazuri.

Sindroamele polimalformative cunoscute cu etiologie necunoscută au constituit un grup de 30 de cazuri, în care s-au inclus sindroame cunoscute dar care prezentau de obicei apariţii sporadice în familie.

Tabelul XII. Structura sindroamelor polimalformative cunoscute de etiologie necunoscută

SP cunoscute de etiologie necunoscută	Nr.cazuri
S.Klippel-Feil	7
S.Goldenhaar	8
S.Poland	2
S.Moebius	1
S.Megavezică-Microcolon	1
S.Holtenmuller-Wiederman	1
S.Beckwith-Wiedermann	1
S.Williams-Beuren	2
S.Maffuci	1
S.Noonan	2
S.Cornelia De Lange	1
S.Cantrel	1
S.Laurence Moon Biedee	1
S.Potter	1

Malformaţiile cardiace în cadrul sindroamelor polimalformative cunoscute de etiologie necunoscută s-au regăsit în 7 cazuri (23 %), având structura prezentată în tabelul XIII.

Tabelul XIII. Structura MCC în SP cunoscute cu etiologie necunoscută

MCC	Nr. cazuri
DSV	1
DSA	2
CAP	1
Stenoza pulmonară	1
Dextrocardie	1
TMV	1

Antecedente familiale s-au întâlnit în 57,1 % din cazuri, cel mai mare procent din grupele de studiu. De remarcat cele două cazuri de consagvnitate din S.Klippel-Feil cu cazuri în fratrie de acelaşi tip ceea ce sugerează o transmitere autosomal recesivă. Este de asemenea sugestiv la sora fetiţei cu S.Holtenmuller -

Tabel XIV. Structura MCC în SP de tip neprecizat.

MCC	Nr. cazuri
DSV	8
DSA	15
CAP	4
CAP+CoA	2
CoA	2
Tetralogie Fallot	2
altele*	5

*: TMV,TAC,valva Ao malformată,vene cava sinistra

Wiedemann prezența hidrocefaliei simple care indică o transmitere recesivă. În antecedentele familiare figurează două cazuri de consangvinitate, nouă malformații înrudite și trei alte antecedente. Antecedentele obstetricale și teratogene ale acestui grup sunt neglijabile.

În studiul efectuat, un număr de 77 cazuri au fost etichetate ca sindroame polimaformative de tip neprecizat (29%) dintre care 38 de cazuri prezentau malformație cardiacă congenitală (49%), structura lor fiind prezentată în tabelul XIV.

Antecedente familiale ale sindroamelor polimalformative de tip neprecizat au fost prezente în 32,2 % din cazuri din care semnificative sunt 5 % consangvinitate care sugerează sindroame recesive și 20 malformații identice sau diferite din care în 8 % originea mendeliană este certă.

Factori teratogeni posibili: viroza respiratorie cu hipertermie la 11,8%, noxe incriminabile 11,8%. Antecedente obstetricale au fost prezente în 23,3% din cazuri.

Din cercetările fiecărui grup de sindroame evoluția comparativă a sindroamelor polimalformative este prezentată în tabelul XV.

Tabelul XV. Evoluția comparativă a SP

Tipul de SP	Evolutie	Nr. cazuri
Sindroame cromozomiale	decedați	33
	născuți morți	5
	vii	30
Sindroame polimalformative mendeliene	decedați	26
	născuți morți	20
	vii	21
Sindroame polimalformative teratogene	decedați	7
	născuți morți	2
	vii	3
Sindroame polimalfomative tip asociatie	decedați	15
	născuți morți	14
	vii	6
Sindroame polimalformative cunoscute	decedați	5
	născuți morți	-
	vii	23
Sindroame polimalformative de tip neprecizat	decedați	37
	născuți morți	8
	vii	32

CONCLUZII

1.Nu există studii ample, concentrice, privind corelația dintre malformațiile cardiace congenitale și malformațiile extracardiace astfel încât să se poată face cel puțin "speculații" asupra etiologiei.

2.Există o asociere semnificativă (peste 40%) a malformațiilor cardiace și sindroamelor genetice. De aici rezultă importanța unui screening prenatal care să cuprindă: teste genetice, alfa fetoproteina, ecocardiografie fetală.

3.Importanța unei anamneze familiale corecte care să se concentreze pe anomalii particulare în cadrul familiei precum și pe existența unor factori de risc.

4.Efectuarea în fiecare caz de suspiciune - a unui diagnostic prenatal (aminocenteza, examenul vilozităților coriale, ultrasonografie, ecocardiografie fetală, analiza sângelui fetal) în timp util.

5.Acordarea unui sfat genetic competent și explicit, urmând ca decizia finală să fie luată de părinți.

6. Un studiu longitudinal, corelat, al MCC și malformațiilor extracardiace ar putea aduce în viitor date noi privind etiologia MCC.

BIBLIOGRAFIE

1 Jordan-Scott - *Heart disease in pediatrics.: Incidence, aetiology and recurrence of congenital heart disease* .Chapter I, 3ed- London, Butterwalli, 1989

2 Nora JJ, Nora AH - *Genetic epidemiology of congenital heart disease.* In Progress in Medical Genetics Vol 5 (eds AG Steinberg, AG Bearn, AG Motulsky et al), Sauders, Philadelphia, 1983:102

3 Kramer HH, Majewski F, Trampisch HJ, Rammos S, Bourgeois M - *Malformation patterns in children with congenital heart disease*, Am J Dis Child, 1987; 141:789-795

4 James J. Nora, Audrey H Nora - *The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart disease.*Circulation, 1978; 57:2

5 Charlotte Ferencz, Joann A Boughman - *Teratology, genetics, and recurrence risks.* Cardiology Clinics, 1993; 11:4

6 Pongiglione G, Marasini M, Ribaldone D et al- *Extracardiac malformations and congenital heart disease: frequency and patterns of associations.* G Ital Cardiol, 1987; 17:419-25

7 Reinhold-Richter L, Fischer A, Schneider-Obermeher J - *Congenital heart defects. Frequency at autopsy.* Zentralbl Allg Pathol, 1987; 133:253-261

8 Maximilian CI - *Dicționar enciclopedic de genetică,* Editura Științifică și Enciclopedică; 1984, București

9 Walter -Rosianu A, Geormăneanu M- *Boli ereditare în pediatrie,* Editura Medicală, 1984, București

10 Walter-Rosianu A - *Metodologia identificării sindroamelor genetice la copii.* Medicina Modernă, 1995; 2:6:304-306

Incidența malformațiilor cardiace congenitale în sindroamele polimalformative

Rodica Togănel, Ioan Muntean, Anca Sglimbea

Malformațiile congenitale, cauză de morbiditate și mortalitate importantă, cunosc uneori asociații în sindroame numite generic polimalformative. Obiectivul lucrării de față este de a determina prevalența și tipul sindroamelor polimalformative de pe teritoriul județului Mureș și de a aprecia ponderea și tipul malformației cardiace congenitale în cadrul malformațiilor componente ale acestor sindroame. Lotul de studiu a cuprins 2797 copii diagnosticați cu boli genetice, congenitale în cadrul Cabinetelor de Genetică și Cardiologie Pediatrică a Policlinicii Județene de Copii Târgu - Mureș pe o perioadă de 13 ani. Diagnosticul de sindrom polimalformativ, respectiv de malformație cardiacă congenitală a fost pus prin metode uzuale. Rezultatele studiului pun în evidență o pondere a sindroamelor polimalformative asemănătoare celor din literatura de specialitate (8,9) detailând tipurile de sindroame întâlnite. Prevalența importantă a malformațiilor cardiace congenitale în cadrul SP (50,5 %) indică cordul drept unul din principalele organe afectate de anomaliile de dezvoltare, de asemenea studiul ne-a permis evidențierea celor mai frecvent apărute MCC în diversele tipuri de SP.

Cuvinte cheie: malformații cardiace congenitale, sindroame polimalformative.

Congenital abnormalities, cause of important mortality and morbidity, are sometimes grouped in syndromes, generically known as polimalformative syndromes (PS). The objective of our study is to determine the prevalence and type of PS encountered on the territory of Mureș county and to appreciate the importance and type of congenital heart diseases (CHD) in the general frame of PS. The studied group had 2797 children diagnosed by a cardiologist and genetician as having genetic or congenital diseases in the outpatient clinic of Târgu - Mureș. They were observed over a period of 13 years. The diagnosis of PS, CHD respectively and was established by usual methods. The results of our study showed a prevalence of PS almost similar to present that reported in the literature, offering details on the type of syndroms encountered. The important percentage of CHD that appears in PS (50,5 %) indicates the heart as one of the most important organs affected by developmental abnormalities; the study also allowed us to evaluate the most frecquent CHD that are present in different PS types.

Key words: congenital heart abnormalities, polimalformative syndromes

Malformațiile cardiace congenitale (MCC), capitol de importanță covârșitoare al patologiei neonatale, pediatrice dar și a adultului tânăr, reprezintă și la ora actuală, sau mai ales în această eră a "noxelor", o cauză importantă de morbiditate și mortalitate.

Din acest grup al malformațiilor congenitale se detașează prin pondere, importanță și prognostic anomaliile congenitale ale cordului, reprezentând 30% din totalul malformațiilor congenitale.[1]

Când afectarea dezvoltării normale vizează mai multe organe iau naștere sindroamele polimalformative, determinând adevărate tragedii în familiile copiilor afectați.

De aceea, principala modalitate de tratament în acest tip de sindroame este decelarea lor precoce, intrauterin, în vederea luării unei decizii corecte și competente asupra viitorului fătului afectat.[2]

Pornind de la concluzia rezultată din numeroase studii, cum că există o asociere semnificativă a MCC în cadrul sindroamelor polimalformative (SP), MCC-uri ce devin element de prognostic în supraviețuirea copiilor afectați, studiul de față și-a propus următoarele:

1. Diagnosticarea corectă a SP de pe teritoriul județului Mureș și încadrarea acestora în tipul de sindrom;
2. Evaluarea prevalenței MCC-urilor asociate altor malformații în cadrul SP;
3. Stabilirea importanței diagnosticului prenatal și a acordării unui sfat genetic competent.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în studiu 2797 de malformații congenitale și boli genetice diagnosticate ca atare între 01.01.1985 și 31.12.1997 în cadrul

Policlinica Județeană de Copii Târgu-Mureș: Cabinetul de Cardiologie Pediatrică și Cabinetul de Genetică
Primit la redacție: 11.12.1998
Adresa pentru corespondență: Rodica Togănel, Policlinica Județeană de Copii Târgu-Mureș Cabinetul de Cardiologie Pediatrică și Cabinetul de Genetică

Cabinetului de Genetică și a Cabinetului de Cardiologie Pediatrică din Policlinica Județeană de Copii Târgu - Mureș.

Metodologia de lucru a constat în delimitarea SP din totalul cazurilor de malformații congenitale și boli genetice luate în studiu (excluzându-se anomaliile aparent multiple), precum și diagnosticarea MCC-urilor asociate altor malformații în cadrul SP (pe baza examenului clinic ECG, radiografie pulmonară, ecocardiografie și, în cazuri selecționate, explorarea hemodinamică). În cazul fetilor morți și a copiilor decedați am apelat la protocoalele de necropsie și/sau la foile de observație, aceste date constituind baza pentru completarea "Fișei speciale de evoluție-malformații congenitale", ce a inclus:

-date personale;

-examen clinic cu consemnarea malformațiilor majore și a variantelor morfogenetice;

-antecedente heredocolaterale (părinți, frați);

-antecedente personale fiziologice.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În baza acestor date am putut stabili diagnosticul de SP în 265 de cazuri. SP (9,4%-265 de cazuri) au fost împărțite în 6 categorii după cum urmează (conform criteriilor de definiție ale lui OPITZ):[3]

Tabelul I. Clasificarea sindroamelor polimalformative

Nr. crt	Denumire	Număr	Procentaj
I.	*Sindroame polimalformative cunoscute(veritabile)*	125	47 %
1.	Sindroame polimalformative cromozomiale	64	24,1 %
2.	Sindroame polimalformative mendeliene	49	18,5 %
3.	Sindroame polimalformative teratogene	12	4,5 %
II.	*Sindroame polimalformative necunoscute*	140	52,8 %
1.	Asociații	35	13,2 %
2.	Sindroame polimalformative cunoscute cu etiologie necunoscută	28	10,5 %
3.	Sindroame polimalformative de tip neprecizat	77	29 %

Din totalul SP, 134 (50,5%) au asociat MCC.

I. Sindroamele polimalformative cunoscute (veritabile), în număr de 125 (47,1% din totalul SP), au inclus:

- SP cromozomiale;
- SP mendeliene;
- SP teratogene.

I.1. Sindroamele polimalformative cromozomiale totalizând 64 de cazuri, au reprezentat 24,1% din totalul SP și 51,2% din SP veritabile. Structura lor este prezentată în tabelul II cu sublinierea că marea majoritate (78,1%) sunt reprezentate de sindromul Down:

Tabelul II. Structura sindroamelor polimalformative cromozomiale

I.Anomalii cromozomiale autozomiale	63	98,4 %
a.Anomalii numerice	56	
=S.DOWN(Trisomie 21)	50	79,1 %
-prin trizomie liberă	49	79,3 %
-prin translocație	1	
=S.EDWARDS (Trisomie 18)	5	7,9 %
=S.PATAU (Trisomie 13)	6	9,5 %
b.Anomalii structurale	2	3,1 %
=Monozomie 18q-	1	
=Sdr.de deleție cr.3	1	
II.Anomalii cromozomiale gonosomale	1	1,56 %
=S.TURNER(Monozomie X)		

În ceea ce privește categoriile de malformații întâlnite, MCC-urile au fost diagnosticate în 71,8% din cazuri (respectiv 46 de cazuri). Ordinea frecvenței leziunii cardiace asociate diferă față de observațiile din literatură, în studiile lui Roussau și colab. (5) și Park și colab. (4), 40% din MCC asociate SP cromozomiale au fost reprezentate de CA-V comun, iar în studiul lui Greenwood și Nadas (12) 25% din bolnavii cu CA-V comun au avut sindrom Down. Discordanța este explicabilă prin limitele posibilităților diagnostice în prima perioadă a studiului. În lucrarea noastră prevalența în ordinea descrescândă a MCC-urilor asociate SP cromozomiale a fost: DSV 14 cazuri - 30%, DSA 12 cazuri - 26%, CAP 5 cazuri - 10,5%, CA-V comun 5 cazuri - 10,5%, Co.A. +/- CAP 6 cazuri - 13%, TAC 2 cazuri - 4,3%, Tetralogie Fallot 2 cazuri - 4,3%, restul MCC-urilor fiind reprezentate de câte un caz (2,1%).[4,5]

I.2. Sindroamele polimalformative mendeliene (18% din cadrul SP, cu structura prezentată în tabelul III) au asociat MCC în 19 cazuri (38,7%), majoritatea fiind DSV 7 cazuri, urmate de DSA 5 cazuri - 26%, cord trilocular 3 cazuri - 15,7%, atrezie pulmonară 2 cazuri - 10,5%, CA-V comun și TMV 1 caz - 5,2%.

Sindroamele mendeliene asociază într-un procent scăzut MCC, însă diagnosticarea afectării cardiace este vitală. Se remarcă faptul că MCC produsă de o singură genă mutantă este de obicei partea unui sindrom. Etiologia

Tabelul III. Structura sindroamelor polimalformartive mendeliene

Denumire	Nr. Mckusick	Nr. caz
I.Sindroame mendeliene malformative		
A.d. S.Holt-Oram	142 900	3
S.Townes	189 800	2
S.Crouzon	123 500	2
S.Freeman-Sheldon	193 700	1
S.Halermann-Streif	234 100	1
S.Waardenburg-Klein	193 500	1
S.Eec fără despicătură labio-palatină	129 810	1
Microsomie hemifacială cu defecte radiale	141 400	1
S.Beals	224 900	1
Total		13
A.R. S.Cofs	214 150	5
Marinescu-Sjogren	248 800	4
S.Meckel	249 000	3
S.Jarcho-Levin	277 300	3
S.Roberts	268 300	1
S.Majewski	263 520	1
S.Wartburg	236 670	1
Leprauchianism	246 200	1
Displazie Geleofizică	231 050	1
S.Ivemark	208 530	6
S.Smith-Lemli-Opitz	270 400	1
S.Fanconi tip I	227 650	1
S.Ellis-Van-Crefveld	110 800	1
S.Oro-Facio-Digital	311 200	1
Displazie ectodermală	305 100	1
Total		30
II.Sindroame Mendeliene Metabolice		
A.D. S.Polichistică	174 050	1
A.R. B.Niemann-Pick	257 220	2
B.Hurler	252 800	1
S.Debre-Fibbiger	201 710	1
Total general		49

Tabelul IV. Asocierea MCC în SP mendeliene tip AD și AR

AD Sindrom	Nr. cazuri	MCC
Holt Oram	3	cord trilocular DSA DSV
Crouzon	1	DSA
Beals	1	DSV+atrezie pulmonară

AR Sindrom	Nr. cazuri	MCC
Ivemark	5	DSV DSA, dextrocardie cord trilocular CA-V TMV, CAP
Jarcho-Levis	1	DSA
Smith-Lemli-Opitz	1	DSV
Displazie ectodermală	1	SP
Oro-facio-digital	1	DSV
Displazie ectodermală	1	DSV

Tabelul V. Structura sindroamelor polimalformative teratogene

1.Embriopatia diabetică	4 cazuri
2.Embriopatia alcoolică	1 caz
3.Embriopatie rubeolică	5 cazuri
4.Asociația Schizis teratogenă	2 cazuri

legată de o singură genă mutantă prezintă un risc crescut al recurenței în sindroamele mendeliene, aceasta fiind explicația importanței diagnosticării corecte a MCC în acest tip de sindroame.[6]

I.3. Sindroamele polimalformative teratogene alcătuiesc un grup restrâns de 12 cazuri, datorită dificultăților de încadrare în această categorie cu criterii stricte. Din aceste 12 cazuri, 7, respectiv 58% au asociat MCC (în ordinea descrescândă a frecvenței: DSV 3 cazuri, ectopia cordis 2 cazuri, TAC, Co.A., CAP, Tetr.Fallot - câte un caz).

II. Sindroamele polimalformative necunoscute (140 de cazuri, 52,8%) cuprind 3 categorii:

-asociații;

-sindroame polimalformative cunoscute cu etiologie necunoscută;

-sindroame polimalformative de tip neprecizat.

II.1. Sindroamele polimalformative tip asociație cuprind 35 de cazuri reprezentând o combinație de mai multe malformații congenitale care nu se încadrează în SP veritabile, dar nu pot fi considerate nici asociații întâmplătoare. Structura lor este reprezentată în tabelul VI, din care rezultă că majoritatea cazurilor au fost reprezentate de asociația Schizis (37%) și VACTERL (25,7%)

Tabelul VI. Structura sindroamelor polimalformative tip asociație

1.Asociația Schizis	13	37,0 %
2.Asociația VACTERL	9	25,7 %
3.Asociația Posturală	8	22,8 %
4.Asociația BD-HD	1	2,8 %
5.Asociația CHARGE	2	5,7 %
6.Asociația CK-HD	1	2,8 %
7.Asociația Rahischizis-Meningocel	1	2,8 %

În acest grup MCC-urile au fost prezente în 40% din cazuri (Tabelul VII).

II.2. Sindroame polimalformative cunoscute cu etiologie necunoscută, au inclus 30 de

Tabelul VII. MCC asociate în SP tip asociație

1.Malformații cardiace la 14 cazuri		- 40 %
=HD	-DSA	4
	-DSV	6
	-CoA preductală + CAP	3
	-Drenaj anormal al vv pulm.	1
	-Canal atrio-ventricular	3
	-Ectopia cordis	1
	-Trunchi art. comun	1
	-Atriu unic+ventricul unic	1
	TOTAL	20 malformații

cazuri reprezentate în tabelul 8. Este de fapt un grup heterogen, din care o parte din cazuri recunosc o transmitere mendeliană, o parte sunt posibile secvențe iar sindromul Holten Muller-Wiedermann poate apărea în mai multe entități cu hidrocefalie.

Tabelul VIII. Structura sindroamelor polimalformative cunoscute cu etiologie necunoscută

1.S. Klippel-Feil	- 7 cazuri
2.S. Goldenhaar	- 8 cazuri
3.S. Poland	- 2 cazuri
4.S. Moebius	- 1 caz
5. S.megavezică-microcolon	- 1 caz
6.S. Holtenmuller-Wiedermann	- 1 caz
7.S. Beckwith-Wiedermann	- 1 caz
8.S.Williams-Beuren	- 2 cazuri
9.S. Noonan	- 2 cazuri
10.S. Mafuci	- 1 caz
11.S. Potter	- 1 caz
12.S. Cantrel	- 1 caz
13.S. Cornelia De Lange	- 1 caz
14.S. Laurence-Moon-Biedee	- 1 caz

În acest grup MCC au reprezentat 23% - 7 cazuri, după cum urmează: DSA 2 cazuri, dextrocardie, stenoză pulmonară, TMV, CAP, DSV câte 1 caz.

II.3. Sindroame polimalformative de tip neprecizat. Această categorie cuprinde din păcate cel mare număr de cazuri (77 cazuri-29% din totalitatea SP), fapt explicabil prin lipsa de accesibilitate la datele pacienților din acest grup. Din totalul cazurilor, MCC au fost diagnosticate la 38 de pacienți - 49%, după cum urmează: DSA 15 cazuri, DSV 8 cazuri, CAP 4 cazuri, Co.A. 2 cazuri, Co.A. preductală + CAP 2 cazuri, Tetralogie Fallot 2 cazuri, cardiopatie hipertrofică, venă cavă stânga, transpoziție de vase mari + stenoză pulmonară, valvă aortică malformată, FOP câte 1 caz, 3 cazuri de MCC neprecizată.

CONCLUZII

1.MCC reprezintă 30% din totalul malformațiilor congenitale, procent nedorit de mare, dar care arată importanță diagnosticării lor corecte și la timp.

2.În cadrul sindroamelor polimalformative MCC reprezintă principala malformație congenitală (50,5%), cu o structură a tipului de MCC identică cu cea înregistrată în cazul MCC izolate și în consens cu datele din literatură.[8,9,11]

3.Malformațiile cardiace congenitale au fost prezente în procentaj de 71,8% în sindroamele polimalformative cromozomiale, defectul septal ventricular având incidența cea mai crescută (30%).

4.În sindroamele polimalformative mendeliene, malformațiile cardiace congenitale au fost prezente în procentaj mai mic decât în tipurile cromozomiale, respectiv un procentaj de 38,7% din cazuri; defectul septal ventricular și cel atrial au prevalență de peste 50 %.

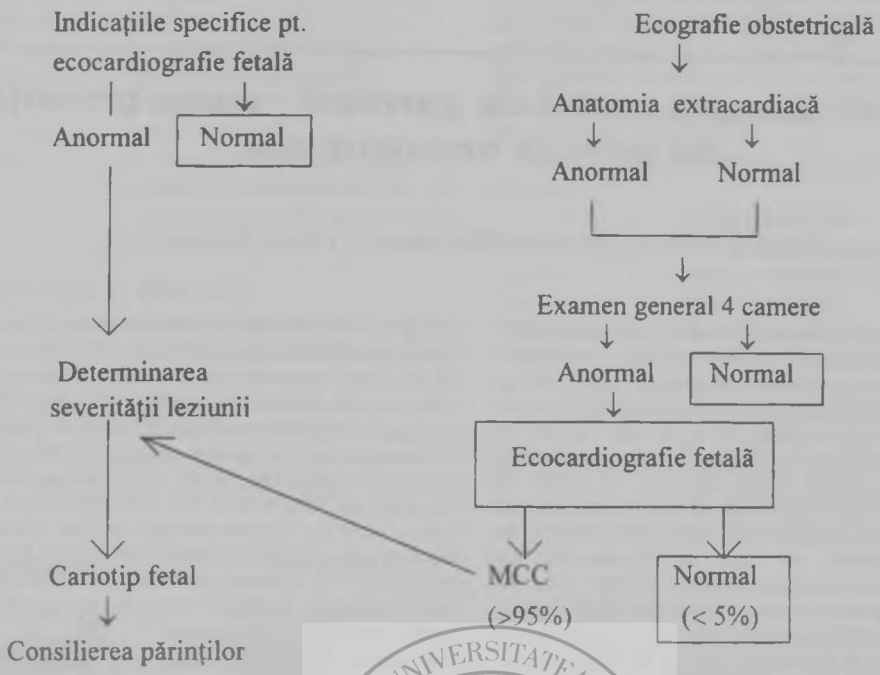
Surprinde existenta în arealul nostru geografic a unor malformații cu transmitere mendeliană foarte rare (cu foarte puține cazuri referente în literatura de specialitate) cum sunt sindroamele Townes, Freemann-Sheldon, Waanderburg-Klein, Roberts, Warburg, Beals și displazia geleofizică.

5.Sindroamele polimalformative teratogene, deși pe un lot mai restrâns, prezentau malformații cardiace congenitale în procentaj de 58 %. Dispersia lotului, lipsa unor analize de finețe nu au permis corelații pertinente cu embriopatia alcoolică, diabetică, rubeolică și nici cu unele medicamente.

6.Sindroamele polimalformative tip asociație cu etiologie necunoscută includ o combinație de malformații care nu pot fi considerate asociații întâmplătoare deoarece asocierea lor apare mai frecvent în populația generală decât malformațiile componente. Astfel, în "tipurile asociație" VACTERL, Schizis sau posturală, malformațiile cardiace congenitale au fost prezente în 40% din cazuri sub forma unei malformații majore.

7.La sindroamele polimalformative tip neprecizat, în procentaj de 49% din cazuri s-au asociat malformații cardiace, defectul septal atrial fiind cel mai frecvent.

În condițiile acestei prevalențe importante a MCC în cadrul SP, diagnosticul prenatal este o metodă nu doar recomandabilă, dar, în anumite situații (familii cu risc crescut) chiar obligatorie, următorul algoritm de diagnostic fiind orientativ în acest sens.[6,7]



BIBLIOGRAFIE

1 Jordan Scott - *Heart disease in Pediatrics, 3 ed, London 1984: Incidence, aetiology and recurrence of congenital heart disease.*

2 Chalotte Ferencz, Joann A Boughman - *Teratology, Genetics and Recurence Risk*, In: Congenital heart disease in adolescents and adults, 20/93; 8733-8751

3 Czeizel A - *Additive congenital anomaly patterns*, Am J Med Genet, 1988; 29:727-738

4 Park Sc, Mathews RA, Zuberbuhler JB și col - *Down syndromwith congenital heart malformation.* Am J Dis Child, 1977; 131:29-33

5 Roussay M, Duclaut AM, Almange C et al - *Les cardiopathies congenital des trisomiques 21.* Pediatrie, 1978; 33:437-447

6 James C, Huhta MD - *Fetal echocardiography* Curr Op Cardiol, 1990; 5:17-19

7 Crawford DC, Chita SK, Allan LD - *Prenatal detection of congenital heart disease factor affecting obstetric management and survival.* Am J Obstet Ginecol 1988; 159:352-356

8 Pongiglione G, Marasini M, Ribaldone D - *Extracardiac malformations and congenital heart disease: frequencies and patterns of associations.* G Ital Cardiol, 1987; 17:419-425

9 Krämer H, Majewski F, Trampisch HJ - *Malformations patterns in children with congenital heart disease.* AM J Dis Child, 1987; 141:789-795

10 Maximilian CI - *Genetică Medicală*, Ed Med 1984, București

11 Muntean I, Togănel R, Grun M - *Câteva considerațiuni privind corelația dintre malformațiile cardiace și cele extracardiace.* Sesiunea Științifică UMF Tg. Mureș, 1993

12 Greenwood RD, Nadasa AS - *The clinical course of cardiac disease in Down's syndrom.* Pediatrics, Springfield, 1976; 58:893-897

Purtătorii asimptomatici de germeni - surse potențiale de infecții nosocomiale

Felicia Toma[1], Nicoleta Pătrulescu[2], Florin Brezan[2]

Pe prim plan în epidemiologia infecțiilor nosocomiale se înscriu ca izvoare epidemiogene purtătorii asimptomatici de germeni proveniți din rândul personalului medico-sanitar și al asistaților. Scopul acestui studiu a fost acela de a aprecia starea de portaj nazal, faringian și tegumentar a personalului și a asistaților din unele unități sanitare cu profil de pediatrie, oncologie și chirurgie. S-au recoltat câte 38 secreții nazale, faringiene și probe de pe mâna a 38 persoane internate, iar de la 87 membri ai personalului medico-sanitar s-au recoltat câte 45 secreții nazale și faringiene și 87 probe de pe mână. În urma prelucrării bacteriologice au fost depistați 51,1% purtători nazali (23 din 45) și 26,6% purtători faringieni (12 din 45) printre membrii personalului medico-sanitar. Persoanele internate au prezentat un procent de 52,6% purtători nazali (20 din 38) și 13,1% (5 din 38) purtători faringieni. Contaminarea tegumentului mâinii a fost evidențiată la 52,8% membri ai personalului și la 94,7% dintre asistați.

Cuvinte cheie: infecții nosocomiale, purtători asimptomatici, personal medical, asistați

The state of nasal, pharyngeal and digital carriage of hospital staff and inpatients from oncological, pediatric and surgical units was evaluate. 38 nasal, 38 pharyngeal and 38 digital samples from 38 patients, and 45 nasal, 45 pharyngeal and 87 digital samples from 87 hospital staff members were cultured. The results were as follows: The nasal carrier status was 23 in 45 medical staff members (51,1%) and 20 in 38 inpatients (52,6%). The pharyngeal carrier status was 12 in 45 medical staff members (26,6%) and 5 in 38 inpatients (13,1%). Primary and opportunistic pathogens were detected in digital samples of 52,8% medical staffs and 94,7% of inpatients.

Key words: nosocomial infections, hospital staff, inpatients

Se atribuie astăzi infecțiilor nosocomiale un caracter universal, ele fiind considerate ca una din problemele majore de sănătate publică datorită costului lor legat de morbiditate și de suferința umană.[2,3,8,9]

Pe prim plan în epidemiologia infecțiilor nosocomiale se înscriu, ca izvoare epidemiogene, bolnavii cu variate forme clinice de boală, la care se alătură personalul medical și vizitatorii. Omul, ca sursă de infecție, mai poate interveni și în situația de purtător de germeni.[4,13,14,15,**]

O mare parte din contactul pe care personalul medical îl are cu pacientul este realizat prin intermediul mâinilor. Mâinile sunt un mijloc de îngrijire și contact, dar și un mijloc de răspândire a infecției.[1,2,15] Mâinile pot fi purtătoare a milioane de microorganisme care pot fi transmise dacă nu sunt înlăturate.

Laboratorul de microbiologie aduce un aport substanțial în prevenirea și combaterea infecțiilor nosocomiale prin semnalarea din timp a unor izvoare epidemiogene, mai ales a purtătorilor asimptomatici de germeni.[4,7]

În lucrarea de față ne-am propus să evidențiem starea de purtător asimptomatic de germeni în rândul personalului medical și al asistaților, precum și încărcătura bacteriană a mâinilor acestor categorii de persoane, în unități sanitare cu profil chirurgical, de pediatrie și de oncologie.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au recoltat probe de pe tegumentul mâinii și secreții nazo-faringiene de la personalul medico-sanitar și de la persoanele internate în unitățile sanitare investigate, după cum urmează:

-177 probe de la personalul medico-sanitar:

-87 probe de pe tegumentul mâinii

[1]Disciplina de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[2]Studenți anul VI, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție: 14.05.1997
Adresa pentru corespondență: Felicia Toma, Disciplina de Microbiologie, UMF Târgu-Mureș

- 45 secreții faringiene
- 45 secreții nazale
- 114 probe de la persoane internate:
  - 38 probe de pe tegumentul mâinii
  - 38 secreții faringiene
  - 38 secreții nazale

Identificarea tulpinilor bacteriene izolate s-a efectuat pe baza caracterelor morfotinctoriale, de cultură și biochimice, conform normelor cuprinse în Ordinul M.S. 984/1994.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

I. Spre deosebire de literatura de specialitate, unde procentul de purtători asimptomatici de germeni în faringe este cuprins între 4,3-23,5% pentru personalul medico-sanitar[5,11,16] noi am găsit o proporție de 51,1% secreții nazale și 26,6% secreții faringiene pozitive pentru germeni patogeni și condiționat patogeni (Figura 1).

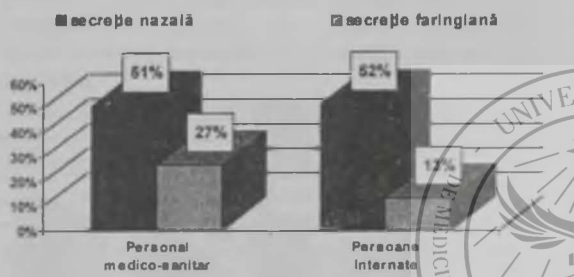


Figura 1. Ponderea probelor pozitive

II. Ponderea purtătorilor asimptomatici în rândul asistaților este de 52,6% purtători nazali și 13,1% purtători faringieni de germeni patogeni și condiționat patogeni (Figura 1), mai scăzută față de cea comunicată de alți autori: 9,5%-23,5%, respectiv 7-10%.[10,12,16] Din grafic se observă că procentul de purtători nazali este aproape identic pentru personalul medico-sanitar și pentru asistați.

III. Standardele admise pentru încărcătura bacteriană tegumentară (40 germeni/mână, fără germeni patogeni) au fost depășite pentru 52,8% din probele recoltate de pe mâna personalului medico-sanitar și în proporție de 94,7% pentru cei internați (Figura 2).

IV. Cel mai frecvent s-au izolat următorii germeni:

-în secreția nazo-faringiană a personalului medico-sanitar: Staphylococcus aureus (S.aureus), stafilococi coagulazo-negativi (SCN) hemolitici, Pseudomonas aeruginosa (P.aeruginosa) (Figura3);

-în secreția nazală a persoanelor internate: SCN hemolitici, S.aureus, P.aeruginosa;

-în secreția faringiană a persoanelor internate: S.aureus. Nu am depistat nici un purtător faringian de P.aeruginosa (Figura 3);

-pe tegumentul mâinii personalului medico-sanitar (Figura 4): S.aureus, E.coli, Klebsiella spp., P.aeruginosa;

-pe tegumentul mâinii persoanelor internate: E.coli, Klebsiella spp., S.aureus, P.aeruginosa.

V. Repartiția pe vârste a tulpinilor bacteriene izolate de pe tegumentul asistaților (Figura 5) arată procentul mare de probe pozitive cu Klebsiella spp. (100%), stafilococi patogeni (71,5%), E.coli (53,5%) pentru copii. La adulți, pe tegumentul mâinii predomină P.aeruginosa (100%), urmat de E.coli (46,5%) și stafilococi patogeni (28,5%). Nu s-au izolat specii de Klebsiella de pe tegumentul persoanelor adulte.

VI. Repartiția, pe categorii de personal medico-sanitar, a probelor pozitive nazo-faringiene și de pe tegument: ponderea cea mai mare de purtători faringieni (57,1%) și nazali (28,5%) de S.aureus o reprezintă personalul îngrijitor, urmat de studenți (45% respectiv 30%). Nu am depistat purtători de S.aureus în nas și în faringe la personalul angajat la bucătărie și nici

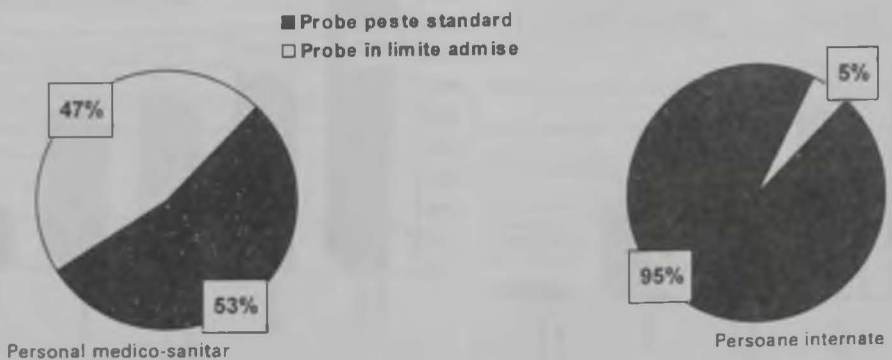


Figura 2. Încărcătura bacteriană tegumentară

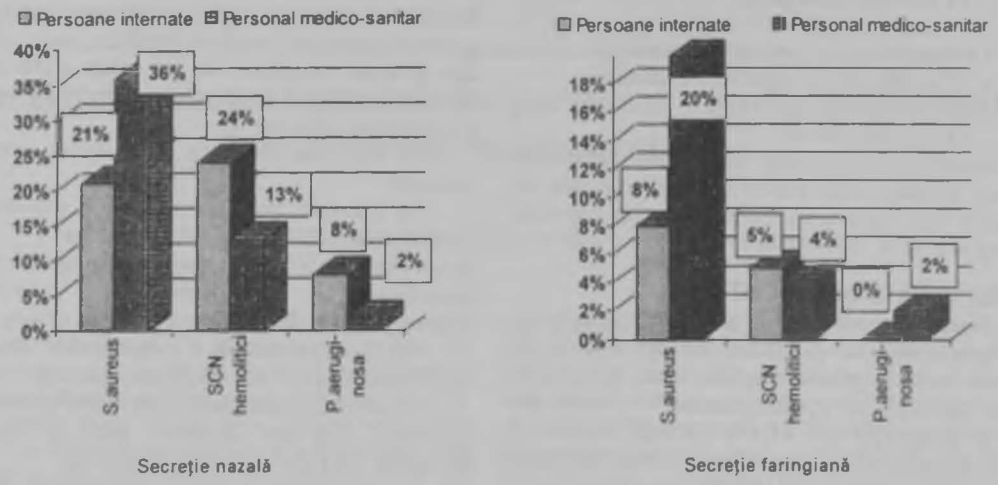


Figura 3. Ponderea purtătorilor sănătoşi de germeni în rândul cadrelor medico-sanitare şi a persoanelor internate

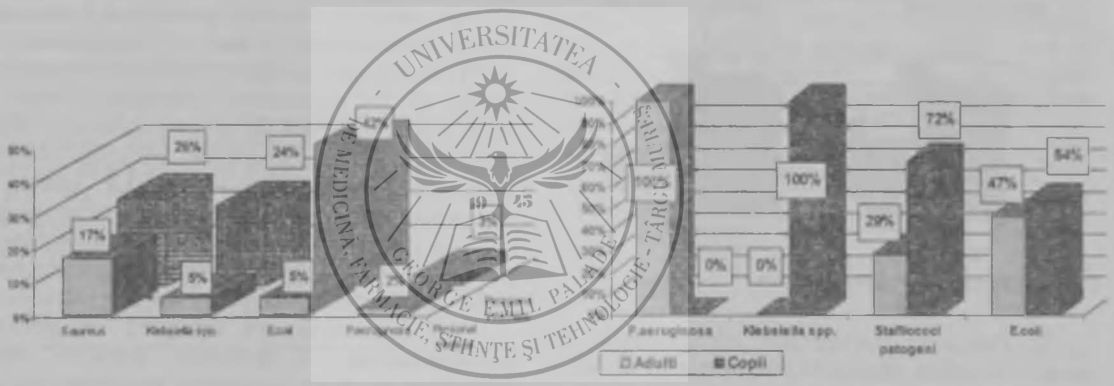


Figura 4. Ponderea tulpinilor bacteriene în probele recoltate de pe tegument

Figura 5. Repartiţia procentuală, pe vârste, a speciilor bacteriene izolate de pe mâna persoanelor internate

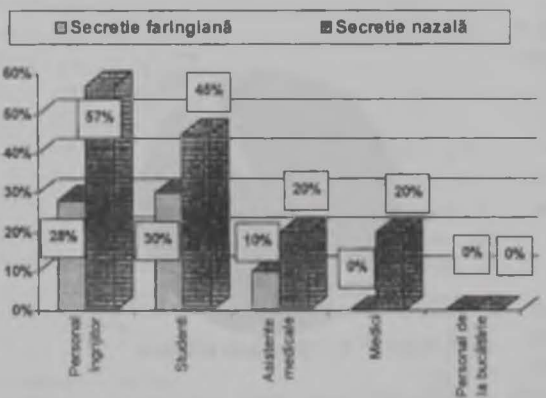


Figura 6. Ponderea purtătorilor sănătoşi de S.aureus pe categorii de personal medico-sanitar

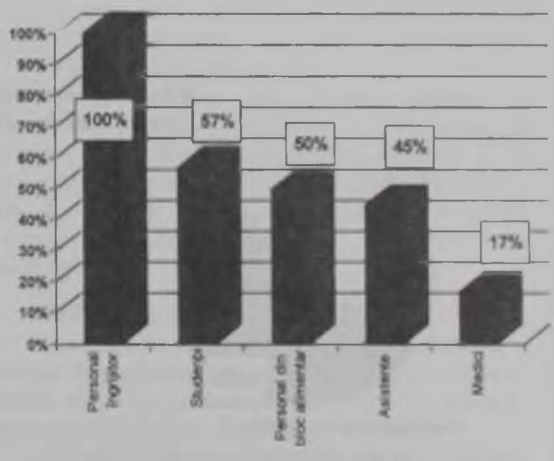


Figura 7. Ponderea probelor pozitive de pe mâna diferitelor categorii de personal medico-sanitar

purtători faringieni printre medici (Figura 6). Procentul cel mai mare de probe pozitive recoltate de pe tegumentul mâinii este întâlnit la personalul îngrijitor (100%), urmat de studenți (57,1%) și personalul din blocul alimentar (50%), (Figura 7).

CONCLUZII

1. Numărul de purtători de germeni este mare, atât pentru personalul medico-sanitar cât și pentru cei internați, ceea ce reprezintă un factor de risc pentru apariția infecțiilor nosocomiale.

2. Contaminarea tegumentelor personalului medico-sanitar și mai ales a persoanelor internate, demonstrează absența responsabilității medicale în problema infecțiilor nosocomiale, nerespectarea igienei instituționale și individuale.

Recomandări:

1. Este necesar un control bacteriologic susținut pentru depistarea purtătorilor nazo-faringieni de germeni din rândul personalului medico-sanitar, insistându-se și asupra personalului îngrijitor.

2. Propunem controlul stării de purtător nazo-faringian de germeni a bolnavilor la internare și al studenților la intrarea în stagiul clinic.

3. Propunem efectuarea educației sanitare a celor internați și urmărirea modului de respectare a igienei individuale. Considerăm acest lucru necesar întrucât numărul mare de probe pozitive de pe mâna asistaților și prezența de germeni patogeni la acest nivel reflectă lipsa unor deprinderi igienice din partea acestora.

4. Propunem stabilirea unor ore de educație pentru sănătate destinate conștientizării, mai ales în rândul studenților și al personalului îngrijitor, a pericolului pe care îl reprezintă tulpinile de spital și a importanței pe care o are respectarea regulilor de igienă, mai ales spălarea mâinilor.

BIBLIOGRAFIE

1 Avril JL, Donni OP - *La surveillance des infections nosocomiales*; Rev Prat, 1991; 25:1381-1385

2 Bennat JV, Brachmab PHS - *Hospital Infections*; Litle Brown and Company, Boston, 1979

3 Bergogne-Berézin E - *Les infections nosocomiales: nouveaux agents, incidence, prévention*; Presse Medicale, 1995; 24:89-97

4 Chidiac C, Leroy D, Mouton I - *Can nosocomial infections be prevented?* Rev Prat, 1989; 25:1409-1412

5 Dai L, Xiang Y - *Nosocomial infections of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and their detection*; Chung Hua J Hsuch Tsa Chin, 1992; 72:465-467, 509

6 Etiene J, Brun Y, Biclard M, Fleurette J - *Hospital dispersion of Staphylococcus epidermidis isolates resistant to a fluoroquinolone, pefloxacin*; Epidemiol Infect, 1989; 103: 459-464

7 Eb F - *Role du laboratoire de bacteriologie dans l'etude epidemiologique des infections nosocomiales*; Agresologie, 1989; 3015:279-281

8 Harle A - *The importance of nosocomial infections from patients and socio-political representatives*; Z Orthop, 1989; 127:163-466

9 Nancy BC, Shell RS - *Nosocomial infections in American Family Physician*; ed Copyright, London, 1987

10 Omori A, Takahashi A, Watanabe K et all - *Isolation of MRSA from inpatients, staff, and environment in the hospital*; Kansenshogaku Zasshi, 1992; 66 :1396-1403

11 Rodriguez JN, Amaral IL et all - *Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility testing. Testing of quinolone-resistant Staphylococcus aureus strains isolated in Brazil*; Diagn Microbiol Infect Dis, 1993; 16:9-16

12 Takahashi M, Sato Y, Asanuma Y et all - *Experiences of postoperative staphylococcal enteritis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus and the state of the isolation of MRSA*; Nippon Geka Zasshi, 1989; 90: 517-523

13 Teodorovici Gr, Bercovici C, Virginia Zvoristeanu - *Aspecte epidemiologice în infecțiile de spital produse de bacteria cu patogenitate condiționată*; Microbiol Parazitol Epidemiol, 1972; 17:31-38

14 Teodorovici Gr, Bercovici C, Virginia Zvoristeanu - *Epidemiologia și profilaxia infecțiilor cu bacterii potențial patogene*; Rev Med Chir Iași, 1970; 3:777-783

15 Teodorovici Gr - *Orientări în epidemiologia contemporană*; Ed Junimea, 1981:61-106

16 Trilla A, Marco F, Moreno A et all - *Epidemiologia clinica de un brote de infeccion nosocomial por Staphylococcus aureus a meticilina y aminoglucosidos: eficacia de las medidas de control. Comite de Control de Infecciones*; Med Clin, 1993; 100:205-209

* Ordinul MS 984/1994

** CDC Atlanta USA - *Guidlines Nosocomial Infections*, 1983, 7-22.

Formarea perechilor de ioni - factor de influenţă al biodisponibilităţii tiaminei hidroclorice

Dudutz Gyöngyi[1], Kincses Ajtay Mária[2]

Resorbţia tiaminei din intestin are loc prin transport activ, care în cazul dozelor mari se completează cu un proces de difuziune. În terapia bolilor infecţioase tratamentul antibiotic este deseori asociat cu administrarea preparatelor polivitaminice. Farmacocinetica şi prin urmare biodisponibilitatea medicamentului este mult influenţată de interacţiunile farmacologice şi fizico-chimice ale substanţelor active în asociere şi cu bioliganzi. Interacţiunea dezoxicolatului de sodiu (DC), respectiv benzilpenicilinei de potasiu (BP) cu tiamină hidroclorică (Ti) s-a urmărit în soluţii apoase diluate ($1x10^{-3}$M) cu ajutorul metodelor fizico-chimice, determinând rapoartele molare de combinare şi constantele de formare ale compuşilor rezultaţi. Efectuând măsurătorile conductometrice şi potenţiometrice, aplicând metoda variaţiilor continue a lui Job şi metoda formării compuşilor în trepte a lui Bjerrum, determinând şi constantele de protonare ale BP (k_1=5,01x10^9) şi DC (k_1=2,50x10^6) necesare calculelor, am obţinut în intervalul de pH 4-10 compuşi cu rapoarte molare de combinare 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 2:1, având constante de formare cu ordin de mărime 10^3 în cazul DC-lui şi 10^7 în cazul BP-ei. Raportul de combinare respectiv stabilitatea compuşilor rezultaţi este influenţată de pH şi de excesul mare de reactanţi. Formarea perechilor de ioni BP-Ti, respectiv DC-Ti favorizează liposolubilitatea produsului faţă de formele ionizate şi prin aceasta înlesneşte trecerea lor prin membrane, iar stabilitatea mare a combinaţiei BT-Ti influenţează reciproc biodisponibilitatea compuşilor asociaţi.

Cuvinte cheie: tiamină, acid dezoxicolic, benzilpenicilină, interacţiuni fizico-chimice

The absorption of thyamine from the intestines takes place by active transport which in the case of greater doses completes with a process of diffusion. In the therapy of infectious diseases the antibiotic treatment is often associated with the administration of polyvitamines. Pharmacokinetics and the biodisponibility of the drug is much influenced by pharmacological and physicochemical interactions of active principles with the substances of the organism and the association between them. We have followed the interaction of desoxycolic acid (DC) and Benzylpenicillin K (BP) with thyamine (Ti) in diluted aqueous solutions, applying physico-chemical methods, determining the molar ratios and the forming constants of the resulted compounds. Carrying out conductometrical and potentiometrical measurements, applying Job's continuous variation method and Bjerrum's complex-forming in steps method, determining the protonation constants of BP (k_1=5,01·10^9) and DC (k_1=2,50·10^6) necessary for the calculations, we have obtained compounds at pH interval of 4-10, with combination molar ratios of 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 2:1, having forming constants of 10^3 in the case of DC and 10^7 for BP. The stability and combination molar ratios of the resulting compounds are influenced by the pH and the great excess of reactants. The formation of the ion pairs BP-Ti and DC-Ti enchances the liposolubility of the product and according to this their transport through the membrane and the great stability of the BP-Ti combination influences their mutual biodisponibility.

***Key words**: thyamine, desoxycolic acid, benzylpenicillin, physico-chemical interaction*

Tiamina, larg răspândită în regnul animal şi vegetal, nu este sintetizată de organismul uman, se resoarbe din intestin prin transport activ dependent de sodiu, iar în cazul dozelor mari şi prin difuzie pasivă. Pirofosfatul de tiamină este grupul prostetic al enzimei decarboxilază şi prin urmare stimulează transformarea glucidelor în lipide, acidului piruvic şi α-cetoglutaric în aminoacizi, favorizează depunerea glicogenului în ficat, creşte toleranţa la glucide, intervine în sinteza acetilcolinei, participă la formarea hormonului tireotrop şi la inactivarea estrogenilor în ficat.[4]

Tiamina este recomandată în neurologie (polinevrite, pareze, paralizii, accidente vasculare,

[1]Disciplina de Industria medicamentului şi biotehnologii farmaceutice, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
[2]Disciplina de Toxicologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 21.07.1998
Adresa pentru corespondenţă: Dudutz Gyöngyi, Disciplina de Industria medicamentului şi biotehnologii farmaceutice, UMF Târgu - Mureş, str. Gh. Marinescu nr.38

boli infecţioase ale sistemului nervos), în medicina internă (insuficienţă cardiacă, miocardită, miocardoze ale gravidelor, alcoolicilor, diabeticilor, afecţiuni hepatice şi ale căilor biliare), în chirurgie (durerile postoperatorii, periartrite, şoc, boală postoperatorie, reanimare), în pediatrie (anorexii, tulburări de creştere, toxicoze, dispepsii, boli infecţioase), în dermatologie (dermatoze, zona zoster, pelagră).

Farmacocinetica şi biodisponibilitatea tiaminei şi a medicamentelor administrate în asociere este mult influenţată de interacţiunile farmacologice şi chimice intervenite între acestea, respectiv între tiamină şi diferiţi bioliganzi.[2,3,5]

În lucrarea de faţă am urmărit interacţiunea tiaminei hidroclorice (Ti) cu acidul dezoxicolic (DC) şi cu benzilpenicilina (BP) în soluţii apoase diluate prin metode fizico-chimice, determinând raporturile molare de combinare şi constantele de formare ale compuşilor rezultaţi.[1]

MATERIAL ŞI METODĂ

Aplicând studiul lui Job (metoda variaţiilor continue) am măsurat conductibilitatea şi pH-ul amestecurilor preparate din soluţii izomolare de Ti şi DC ($2 \cdot 10^{-3}$M), respectiv BP ($1 \cdot 10^{-3}$ M). Din reprezentările grafice am determinat rapoartele molare de combinare între reactanţi.[1]

Pornind din teoria lui Bjerrum extinsă şi în domeniul formării perechilor de ioni în trepte am efectuat titrările potenţiometrice ale soluţiilor de DC, respectiv BP $1 \cdot 10^{-3}$ M cu soluţie de HCl sau NaOH $1 \cdot 10^{-3}$ M. Măsurătorile le-am repetat în prezenţa Ti-ei în rapoarte molare de 10 DC (BP):1 Ti şi 5DC (BP):1 Ti. Forţa ionică constantă am asigurat-o cu KCl $1 \cdot 10^{-2}$ M.

Pentru determinări am utilizat un potenţiometru Radelkis OP-204 prevăzut cu electrozi de sticlă şi calomel etalonat pe scara de pH 0-14 la temperatura 20°C şi un conductometru universal Radelkis OK-102 prevăzut cu celulă de conductibilitate de imersie cu capacitate 0,7433 cm^{-1}.

Reactivii:

Tiamină hidroclorică	M=355,3
pur, din farmacie	
Acid dezoxicolic	M=392,58
Budapest, Hungary, 04018	
Benzilpenicilină	M=372,5
Antibiotice Iaşi	
NaOH	M=39,99
Merk Darmstadt	
KCl	M=74,563
Reactivul Bucureşti	

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din datele măsurătorilor conductometrice şi potenţiometrice efectuate conform studiului Job pentru abaterile maxime de la aditivitate, respectiv la punctele de inflexiune ale curbelor reprezentate (Figurile 1-4), am dedus rapoartele molare de combinare cuprinse în tabelul I.

În cazul determinării variaţiei conductibilităţii în funcţie de fracţiile molare descrescânde ale Ti (Figura 1) am trasat şi curba diferenţelor de la aditivitate care permite calcularea produsului complex ($\beta 2$) luând în considerare conductibilitatea reală (λ_r) şi extrapolată (λ_e) utilizând formula:

$$\beta_2 = \frac{\frac{\lambda_r}{\lambda_e} \times C_x}{\left(C_{DC} - \frac{\lambda_r}{\lambda_e} C_x\right)\left(C_{Ti} - n\frac{\lambda_r}{\lambda_e} C_x\right)^n} \qquad (1)$$

$$\text{unde } C_x = \frac{C_{Ti}}{2} \qquad (2)$$

Datele furnizate de curbele de titrare efectuate conform studiului formării combinaţiilor în trepte s-au utilizat la calcularea concentraţiei anionului liber neangajat în compuşi ([DC], [BP]) şi a numărului mediu de anion angajat în perechi de ioni obţinuţi ($\bar{n}$) în condiţiile noastre de lucru pe baza formulelor:

$$[A^-] = \frac{\left(n_A - \bar{n}_{sol.titr.}\right) \times 1000}{\left(K[H^+] + 1\right)(V + \Delta V)} \qquad (3)$$

unde $[A^-]$ este concentraţia anionului liber

K constanta de protonare a ligandului studiat ($K_{DC} = 2{,}5 \cdot 10^6$ şi $K_{BP} = 5{,}01 \cdot 10^9$)

$$\bar{n} = \frac{n_{sol.titr.}}{n_{Ti}} \qquad (4)$$

Reprezentând grafic logaritmul negativ al concentraţiilor anionului liber (pDC, pBP) în funcţie de numărul mediu de anion angajat în perechi de ioni ($\bar{n}$), calculat la diferite valori de pH, am obţinut curbele de formare (Figurile 5 şi 6). De pe curbele de formare la valorile de n = 0,5; 1,5; 2,5, etc. am citit direct logaritmul constantelor de stabilitate ale perechilor de ioni formaţi în domeniile de pH determinate (Tabelul II).

Tabelul I. Rapoarte molare de combinare

Sistem	Raport molar de combinare	β	Metodă
Ti - DC	2:1	β_2 = 1,27.107	conductometric
Ti - DC	1:2		potenţiometric
Ti - BP	1:2		conductometric
Ti - BP	1:4		potenţiometric

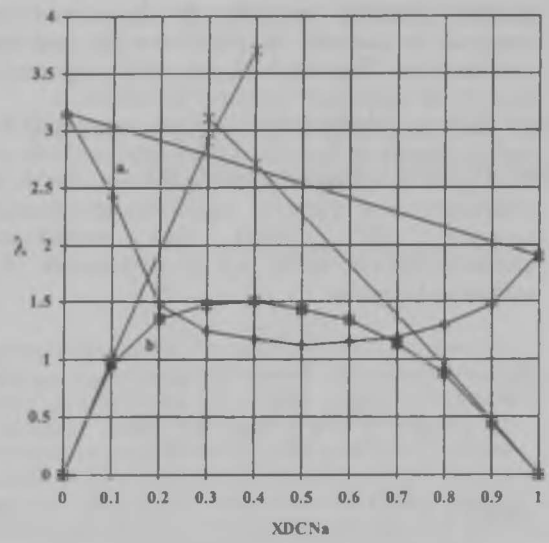


Figura 1. Variaţia conductibilităţii în amestecurile DCNa - TiHCl amestecate conform studiului Job: a. conductibilitatea amestecurilor; b. curba diferenţelor de la aditivitate

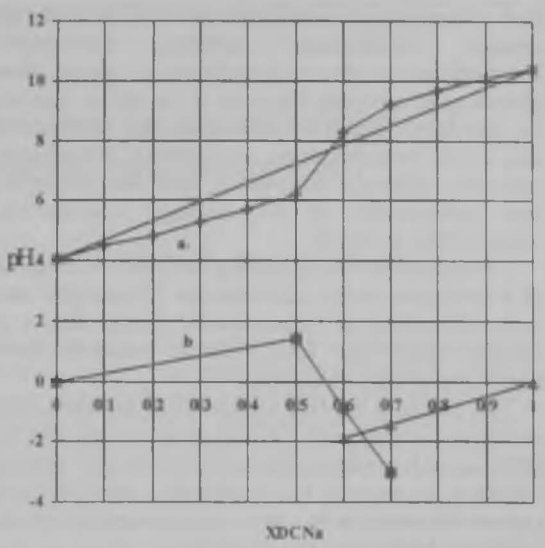


Figura 3. Variaţia pH-ului soluţiilor DCNa-TiHCl amestecate conform studiului lui Job: a. pH-ul amestecurilor, b. curba diferenţelor de la aditivitate

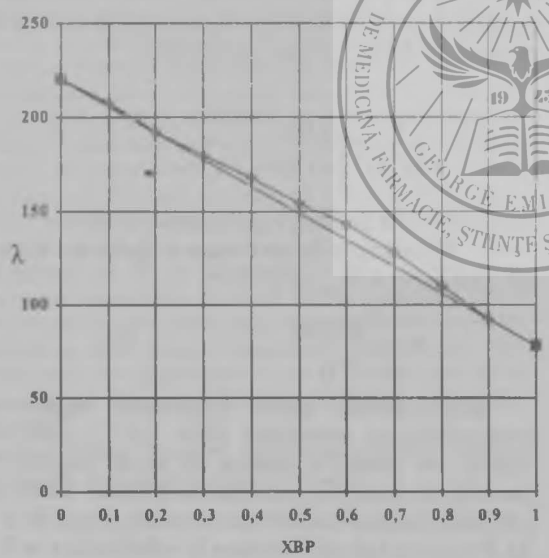


Figura 2. Variaţia conductibilităţii soluţiilor BP+TiHCl amestecate conform studiului Job

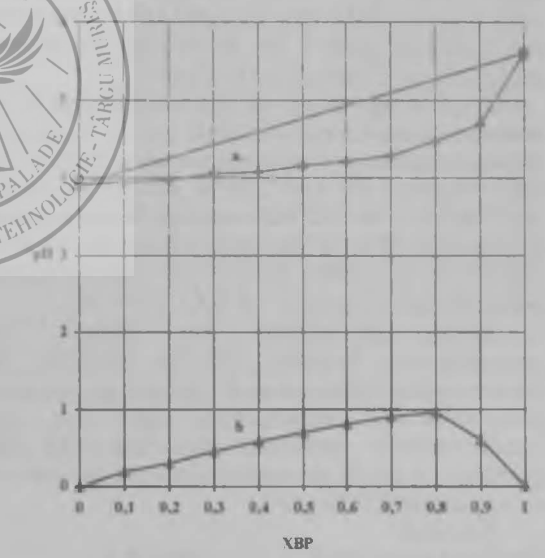


Figura 4. Variaţia pH-ului soluţiilor BP+TiHCl amestecate conform studiului Job: a. variaţia pH-ului; b. curba diferenţelor de la aditivitate

Tabelul II. Constantele de formare ale perechilor de ioni rezultaţi în interacţiunea Ti - DC respectiv Ti - BP

Sistem	Domeniul de pH	Raport molar de combinare	K
Ti - DC	4 - 10	1:1	$3,17\ 10^{3}$
Ti - BP	5,75 - 6,25	1:2	$1,90\ 10^{10}$
Ti - BP	6,75 - 8	1:3	$9,11\ 10^{7}$

CONCLUZII

Prin metode fizico-chimice am pus în evidenţă în soluţii apoase diluate interacţiunea între tiamină hidroclorică şi acid dezoxicolic, respectiv între tiamină hidroclorică şi benzilpenicilină.

Conform teoriei dezvoltate a lui Bjerrum în interacţiunea substanţelor pe lângă legături ionice, existenţa legăturilor de hidrogen şi dipol-dipol

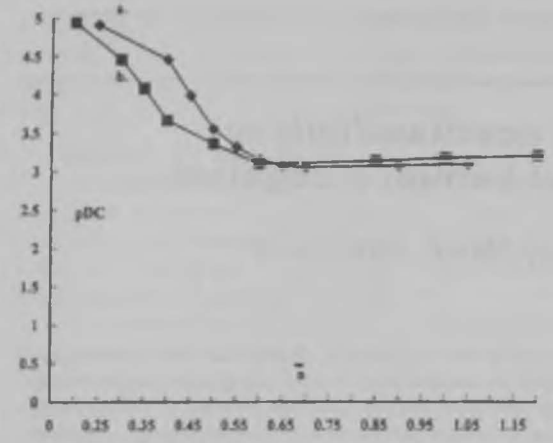


Figura 5. Curbele de formare în sisteme: a. 10DC: 1 Ti, b. 5 DC: 1 Ti

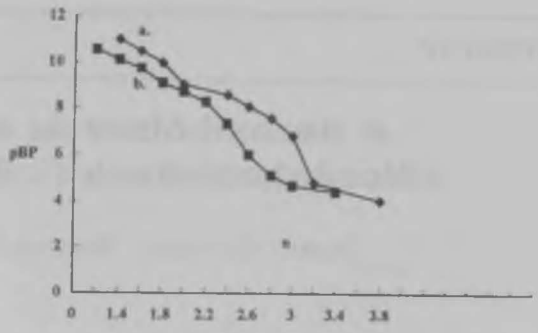


Figura 6. Curbele de formare în sisteme: a. 10BP:1 Ti: b. 5BP:1 Ti

contribuie la formarea asociaţiilor moleculare cu sau fără sarcini. Ordinul de mărime relativ mic al constantelor de formare (10^3) în cazul combinaţiei Ti-DC 1:1 presupune rolul acestor legături secundare în interacţiune.

În interacţiunea Ti cu BP valorile relativ mari ale constantelor de formare ($1,9x10^{10}$ şi $9,11x10^7$) indică formarea unor săruri în domeniul de pH 5-8. Formarea perechilor de ioni Ti-BP creşte lipofilitatea produsului în comparaţie cu ionii liberi (neasociaţi), ceea ce este în concordanţă cu informaţiile noastre referitoare la sărurile BP-ei cu baze organice cu efect terapeutic prelungit.

Stabilitatea compuşilor rezultaţi şi lipofilitatea lor modificată influenţează transporturile prin membrane, resorbţia şi eliminarea, deci biodisponibilitatea ionilor participanţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Beck M - *Komplex egyensulyok kémiája*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1965:81-92, 102-129
2. Neubert R, Amlacher R - *Ionenpaarbildung*, Deutsche Apotheker Zeitung, 1991; 131:2225-2230
3. Perényi T, Graber H - *Über die Wechselwirkungen der Penicilin und Aminoglykosid Antibiotika*, Int I Clin Pharmacol, 1974; 10:50-85
4. Şerbescu V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ed Medicală, Bucureşti, 1995:1060-1080
5. Lamchare E, et al - *Determination of molecular associations of some hydrophobic and hydrophilic bile acids by infrared and Raman spectroscopy*, Eur Biophys J, 1997; 25:285-291

A dezoxikólsav és az acetilszalicilsav kölcsönhatásának fizikai-kémiai vizsgálata

Dudutz Gyöngyi[1], Kincses Ajtay Mária[2], Máté Enikő[3]

Studiind interacţiunea acidului dezoxicolic (ADC) cu acidul acetilsalicilic (AS) prin măsurători fizico-chimice, aplicând metode de calcul bazate pe echilibrele formate în soluţii apoase diluate am constatat următoarele: la amestecarea soluţiilor apoase de acid dezoxicolic şi acid acetilsalicilic are loc interacţiune chimică între valori de pH 4 - 10,5. Rapoartele molare de combinare între reactanţi depind de concentraţiile lor şi sunt: 1:1, respectiv 1:2. Studiind echilibrele pH-metric, utilizând exces de acid dezoxicolic, am găsit compuşi cu rapoarte molare de combinare 1:1 şi 1:2 având constante de formare $K_1=1,21 \cdot 10^3$ şi $K_2=2,14 \cdot 10^5$ ($\beta_2=2,59 \cdot 10^8$). În cazul unui exces mare de acid dezoxicolic faţă de acid acetilsalicilic (10:1), $K_1=2,35 \cdot 10^5$. Aplicând metoda tangentelor în cazul măsurătorilor conductometrice, am dedus valoarea produsului complex $\beta_2=1,75 \cdot 10^8$, care este în bună corelaţie cu valoarea determinată prin metoda formării complecşilor în trepte. Din rezultatele obţinute reiese că stabilitatea combinaţiilor formate se datoreşte în primul rând forţelor moleculare slabe de tip van der Waals, ele însă se stabilizează ulterior prin legături de valenţă, legături de hidrogen şi legături dipolare, fapt dovedit în cazul excesului mare de acid dezoxicolic de valoarea relativ ridicată a constantei K_1, respectiv K_2.

Cuvinte cheie: acid dezoxicoric, acid acetilsalicilic

Studying the interaction of ADC and AS by physico-chemical determination and using calculation methods based on the equilibrium formed in aqueous diluted solutions we have seen the following: chemical interaction takes place between pH 4 - 10,5 during the mixing of the aqueous solution of ADC and AS. The combining molar ratios of the reactants depend on their concentrations 1:1 an 1:2 respectively. Studying pH-metrically the states of equilibrum using ADC in excess, we have found compounds with combining molar ratios of 1:1 and 1:2 with stability constants $K_1=1,21 \cdot 10^3$ and $K_2 = 2,14 \cdot 10^5$ ($\beta_2=2,59 \cdot 10^8$); in the case of high ADC excess (10:1) $K_1=2,35 \cdot 10^5$. Applying the method of tangents to conductometrical determinations we have deduced the value of the complex product $\beta_2=1,75 \cdot 10^8$, which is in good correlation with the value determined by the method of complex forming in steps. It can be seen from the obtained results that the stability of the so formed combinations is due mainly to the weak van der Waals molecular forces; however these are stabilized later through valence, Hydrogen and dipolar bindings, fact proved by the great excess of ADC and the relatively higy value of K_1 and K^2 respectively.

Key words: dezoxicolic acid, acetolsalicilic acid

Gyógyszerkészítmények előállítására napjainkban mintegy 6000 szerves vagy szervetlen természetes, szintetikus vagy félszintetikus segédanyagot használnak fel. A dezoxikólsav egyike a természetes epesavaknak, emulgeáló tulajdonsága folytán a gyógyszerészeti gyakorlatban, mint segédanyag használatos.[1,2,6] Sajátos szerkezetének[2,5,6] tulajdonítható zárvány-komplex képzésre való hajlama.

Kratky és Giacomello[2] szerint a dezoxikólsav molekulák félkörösen helyezkednek el oly módon, hogy közöttük csatorna formájú üregek képződnek, amelyek idegen ún. „vendég" molekula befogadására alkalmasak. Újabb kutatások[5] szerint ezeknek a molekula-zárványoknak a képződése oldatban is kimutatható.

A „gazda" molekula és a „vendég" molekula interakciója elsődlegesen ún. mellékvegyérték kötések - van der Waals erők, és hidrogénhidak - kialakulásának tulajdonítható[5], utólag viszont a molekulák kémiai és térbeli szervezetének a függvényében a kialakult képződmények kovalens kötésekkel stabilizálódhatnak. Ezen kölcsönhatások kialakulása és mértéke a gyógyszer hatóanyagának biohasznélhatósága szempontjából nem közönbös.[4]

Ezekből a meggondolásokból kiindulva fizikai-kémiai mérések segítségével tanulmányoztuk

[1]Gyógyszeripar és Biotechnológia Tanszék, Marosvásárhely-i Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
[2]Toxikológiai Tanszék, Marosvásárhely-i Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
[3]Gyógyszertár
Szerkesztőségbe érkezett: 1998.02.11
Levélcím: Dudutz Gyöngyi, Gyógyszeripar és Biotechnológia Tanszék, Marosvásárhely-i OGyE, Gh. Marinescu utca, 38 szám

a dezoxikólsav (DKS) - acetilszalicilsav (ASZ) elegyét, a kölcsönhatás mennyiségi jellemzésére maghatároztuk a keletkező kombinációk moláris vegyülési arányait és stabilitási állandóit.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A moláris vegyülési arányokat potenciometriásan és konduktometriásan a Job folytonos variációk módszerével, valamint a potenciometriás titrálások adatainak matematikai feldolgozásával határoztuk meg.[3]

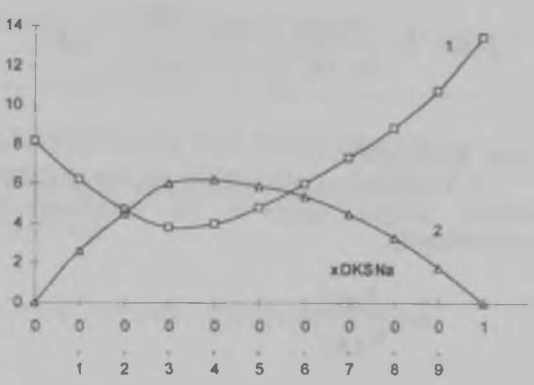
A keletkező kombinációk képződési állandóit a potenciometriás titrálások adataiból a lépcsőzetes komplexképződés elmélete alapján, valamint a potenciometriás és konducktometriás mérések eredményeiből az „érintők" módszerével számítottuk ki, figyelembevéve a vizes oldatban kialakuló egyensúlyokat.[3]

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

A $2 \cdot 10^{-3}$ M DKS és $4 \cdot 10^{-3}$ NaOH elegyét $2 \cdot 10^{-3}$ M-os ASZ oldatával kevertük össze oly módon, hogy az egyes próbákban a keverék térfogata 25 ml legyen, a DKS móltörje 0 és 1, az ASZ móltörje pedig 1 és 0 között változzon. Mértük a próbák vezetőképességét és pH-ját.

Az 1-es és 2-es ábrán a vizsgált tulajdonságot a móltört változásának függvényében ábrázoltuk megszerkesztve az additív értékektől való eltérések görbéjét is. Az ábrákról közvetlenül leolvasható vegyülési arányokat az I. Táblázatban foglaltuk össze.

A móltört függvényében ábrázolt λ_v értékek alapján nyert görbe kezdeti és befejező szakaszához húzott érintők szolgáltatta adatok felhasználásával az (1) képlet segítségével kiszámoltuk a β_n komplexszorzat értékét.

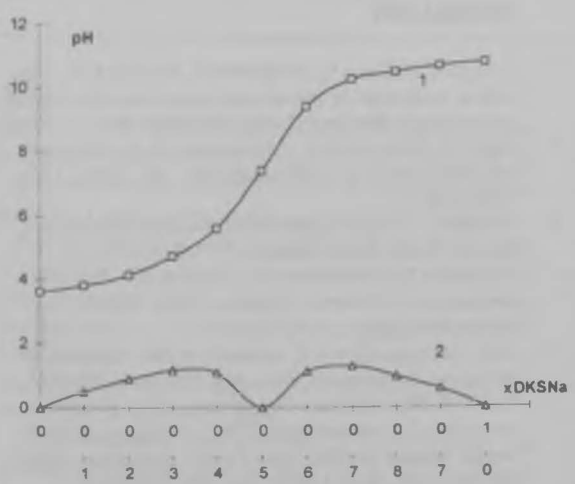


2. ábra. A folytonos variációk módszere alapján kevert 2.10 M DKSNa és acetilszalicilsav oldatok vezetőképesség változása a móltört függvényében (1) és az additív értékektől való eltérés görbéje (2)

I. Táblázat - Vegyülési molarányok DKS - ASZ híg vizes oldatában

DKS móltört	ASZ móltört	Vegyülési molarány	Módszer
0,33	0,66	1:2	konduktometria
0,33	0,66	1:2	potenciometria
0,50	0,50	1:1	potenciometria
0,66	0,33	2:1	potenciometria

$$|M| = \frac{\frac{\lambda_v}{\lambda_e} C_x}{\left| C_{DKS} - \frac{\lambda_v}{\lambda_e} C_x \right| \left| C_{ASZ} - n \frac{\lambda_v}{\lambda_e} C_x \right|} \quad (1)$$



1.ábra. A folytonos variációk módszere alapján kevert 2.10 MDKSNa és acetilszalicilsav oldatok pH változása a móltört függvényében (1) és az additív értékektől való eltérés görbéje (2)

ahol λ_v a mért valós vezetőképesség
λ_e extrapolált vezetőképesség
C_{DKS} a dezoxikólsav koncentrációja
C_{ASZ} az acetil-szalicilsav koncentrációja

$$C_x = \frac{C_{ASZ}}{2}$$

DKS - ASZ elegy esetében az így számított $\beta_2 = k_1 \cdot k_2 = 1{,}75 \cdot 10^8$, ahol K_1 és K_2 az 1:1 és 1:2 kombinációk a képződési állandói.

A képződési állandókat a $2 \cdot 10^{-3}$M DKS + $4 \cdot 10^{-3}$M NaOH + $2 \cdot 10^{-2}$ M KCl oldat ASZ jelenlétében és hiányában $2 \cdot 10^{-3}$M HCl-val történő titrálásakor nyert adatok segítségével a lépcsőzetes komplex képződés elmélete alapján is meghatároztuk.[3]

A DKS protonálási állandójának, valamint az ASZ jelenlétében titrált DKS oldat fölös sósav fogyasztásának figyelembevételével a (2) képlet segítségével különböző pH értékeknél kiszámítottuk a szabad dezoxikolát koncentrációt.

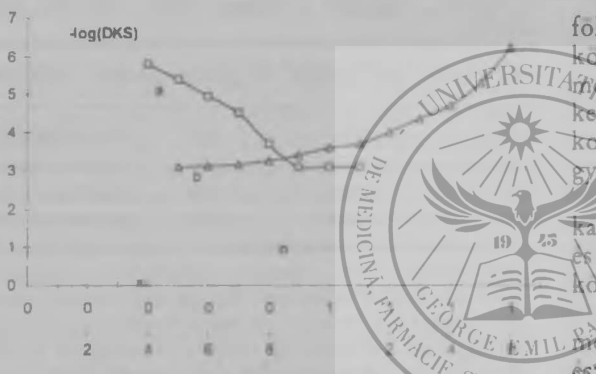
$$[DKS^-] = \frac{(n_{DKS} - n_{HCl}) \cdot 1000}{(k_1 \cdot [H^+] + 1) \cdot (V + \Delta V)} \qquad (2)$$

ahol $K_1 = 2{,}5 \cdot 10^6$

A keletkező vegyületekben résztvevő DKS mólok átlagos száma a (3) összefüggéssel számítható ki.

$$\bar{n} = \frac{n_{HCl}}{n_{ASZ}} \qquad (3)$$

Grafikusan ábrázolva az n értékeket a -lg[DKS⁻] függvényében a képződési görbéket nyerjük, amelyekről a félértékpontoknál a képződési állandók logaritmusai közvetlenül leolvashatók (3. ábra).



3. ábra. A DKS - ASZ híg vizes oldataiban számított képződési görbék: a. görbe. DKS - ASZ elegy mólaránya 10:1; b. görbe. DKS - ASZ elegy mólaránya 5:1

A II. Táblázat összefoglalja a DKS és ASZ kölcsönhatása során híg vizes oldatban keletkező vegyületek képződési állandóit és vegyülési arányait a megfelelő pH tartományban potenciometriás meghatározása alapján.

II. Táblázat - A DSZ - ASZ kombinációk potenciometriásan meghatározott vegyülési mólarányai és képződési állandói

DKS - ASZ mólarány az oldatban	pH tartomány	Vegyülési arány	IGK	K
10:1	4-4,5	1:1	5,37	$2{,}35 \cdot 10^5$
5:1	4 - 4,5	1:2	5,33	$2{,}14 \cdot 10^5$
5:1	10,5	1:1	3,08	$1{,}21 \cdot 10^3$

$\beta_2 = 2{,}59 \cdot 10^8$

KÖVETKEZTETÉSEK

DKS - ASZ elegyekben fizikai-kémiai mérések segítségével a híg vizes oldatokban beálló egyensúlyokra alapozott számítási módszerek alkalmazásával a következőket állapítottuk meg:

-a DKS és az ASZ vizes oldatainak elegyítésekor 4 - 10,5 pH tartományban kölcsönhatás észlelhető;

-a reagensek koncentrációitól függő, konduktometriásan és potenciometriásan kimutatott vegyülési mólarányok 1:2, 1:1 és 2:1;

-potenciometriás titrálással DKS fölösleg jelenlétében 1:1 és 1:2 mólarányú kombinációk mutatjatók ki, amelyek képződési állaindói $K_1 = 1{,}21 \cdot 10^3$ és $K_2 = 2{,}14 \cdot 10^5$ ($\beta_2 = 2{,}59 \cdot 10^8$);

-a konduktometriás mérések esetében alkalmazott „érintők" módszerével kiszámított komplexsorozat $\beta_2 = 1{,}75 \cdot 10^8$, jó egyezést mutat a lépcsőzetes komplexképződés módszerével számított értékekkel;

-az ASZ-hoz viszonyított nagyobb DKS fölösleg =1:10) esetében 1:1, ugyanilyen körülmények között kisebb DKS fölösleg (5:1) mellett pedig 1:2 mólarányú termék keletkezését észleltük, ami rámutat a koncentrációnak a kölcsönhatás természetére gyakorolt hatására;

-a 10,5 pH-nál képződő 1:1 arányú kapcsolódás valószínű a DKS - OH csoportjainak és a kölcsönhatás során kialakuló hidrogén híd kötésének tulajdonítható ($K = 1{,}21 \cdot 10^3$);

-A 4,25 körüli pH értéken képződő 1:1 és 1:2 mólarányú vegyületek nagyobb stabilitása észterkötések kialakulására vezethető vissza.

IRODALOM

1 Carelli V, Di Colo G, Nannipieri E, Serafini MF - *Bile acids as enchancers of steroid penetration through excised hairless mouse skin*, Int J Pharm, 1993; 89:81-89

2 Grecu I, Curea Elena - *Interacțiuni între substanțele macromoleculare și medicamentoase*, Ed Dacia, Cluj, 1976:46-58

3 Inczédy J - *Komplex egyensúlyok analitikai alkalmazása*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1970:81-92, 125-127

4 Lachmann L, Lieberman HA, Kaning JL - *The theory and practice of industrial pharmacy*, Secon Edition, Lea - Febiger Philadelphia, 1976; 92, 102

5 Popa Angelica, Luca C, Gheorghe M - *Compuși de incluziune*, Ed Științifică, București, 1992:10-16, 99-100

6 Volonte MG, Marano CG, Reinoso MI - *Determination of micellar concentration (CMC) of biliary salts by the surface tension method*, Acta Pharm, Bonaerense, 1989; 8:31-35, ref PC-Spirs 3.30 B2 ERL IPA 1970-12/95

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE GEORGE EMIL PALADE 19 25

Studiul interacţiunii verapamilului cu analgezice opioide şi neopioide în testul antinociceptiv cu formalină

Gheorghe Feszt, Sorina Cucuiet, Monica Lăteaţă, Marioara Monea

În cercetări anterioare efectuate prin metoda plăcii încălzite şi testul de contorsionare am studiat influenţa blocanţilor de calciu asupra efectului unor analgezice. În continuare am folosit testul antinociceptiv cu formalină, o metodă în care reacţia nociceptivă prezintă o mare asemănare cu durerea patologică. În experienţe efectuate pe 424 şoareci albi am studiat acţiunea unor analgezice opioide şi neopioide şi interacţiunea lor cu verapamil. Rezultatele arată că în testul analgezimetric cu formalină petidina, pentazocina şi metamizolul atenuează ambele faze ale reacţiei nociceptive, iar verapamilul numai faza a doua a răspunsului. Verapamilul în asociere cu analgezice a intensificat efectul petidinei , pentazocinei şi metamizolului tot numai în faza a doua. Kebuzonul, diclofenacul şi piroxicamul în dozele folosite nu au prezentat efect antinociceptiv şi interacţiuni sinergice cu verapamilul. Prin urmare, în cadrul medicaţiei antialgice asocierea verapamilului cu opioide sau metamizol ni se pare judicioasă, nefiind însă indicată combinarea cu antiinflamatoarele nesteroidice.

Cuvinte cheie: analgezice, blocanţi ai canalelor de calciu, verapamil, testul cu formalină

In previous experiments with the hot plate test and writhing test we have studied the influence of calcium channel blockers on analgesics. We have continued these investigations using the formalin test. In this method the nociceptive reaction seems to be similar to pathological pain. In experiments performed on 424 mice we studied opioid and nonopioid analgesics comparatively with placebo and in association with verapamil. The results show that in formalin test pethidine, pentazocine and metamizole reduced significantly both phases of the reaction, while verapamil influenced only the second phase. Verapamil associated with analgesics increased significantly the antinociceptive effect of pethidine, pentazocine and metamizole only in the second phase. Kebuzon, diclofenac and piroxicam had neither antinociceptive effect nor sinergic interaction with verapamil. In conclusion, the association of verapamil with opioids or metamizole seems to be justified as analgesic medication, but the combination of verapamil with nonsteroidal antiinflammmatory drugs is useless.

***Key words**: formalin test, analgesics, calcium channel blockers, verapamil*

Blocanţii canalelor de calciu (BCC) se utilizează în primul rând pentru efecte cardiovasculare. În ultimul deceniu au apărut date bibliografice care susţin că unii antagonişti ai calciului exercită o oarecare acţiune antinociceptivă şi mai ales intensifică semnificativ efectul unor analgezice propriu-zise. Sub acest aspect s-a studiat interacţiunea verapamilului şi a altor BCC mai ales cu opioidele. Referitor la interacţiunea cu analgezicele neopioide există doar date sporadice în literatura de specialitate.

Cercetările experimentale referitoare la efectul antinociceptiv al BCC şi la interacţiunea lor cu analgezice au fost efectuate îndeosebi prin metoda plăcii încălzite şi testul de contorsionare. În bibliografia accesibilă nu am găsit date referitoare la studiul acestei probleme cu testul analgezimetric cu formalină. Ori, un astfel de studiu ni s-a părut interesant şi justificat pentru faptul că reacţia nociceptivă declanşată în acest test prezintă o mai mare asemănare cu durerea patologică. Pe de altă parte, testul cu formalină este un model propice pentru studiul nocicepţiei şi al acţiunii diferitelor clase de analgezice, permiţând reproducerea durerii continue (tonice) de tipul celei întâlnite clinic.[4,11] În această metodă răspunsul bifazic oferă posibilitatea diferenţierii între analgezicele cu mecanism de acţiune neural şi a celor care atenuează numai nocicepţia provocată pe cale umorală de agenţi eliberaţi în cursul procesului inflamator.[7,8]

Disciplina de Farmacologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 19.09.1998
Adresa pentru corespondenţă : Gh Feszt, UMF Târgu - Mureş, str Gh Marinescu nr. 38, 4300 Târgu - Mureş

Având în vedere aceste considerente am studiat eventuala acţiune antinociceptivă a verapamilului în testul cu formalină, precum şi interacţiunea cu o serie de analgezice opioide (petidina - Mialgin şi pentazocina - Fortral) şi neopioide (metamizol - Algocalmin, kebuzon - Ketazon,diclofenac - Vurdon, piroxicam - Feldene).

MATERIAL ŞI METODĂ

Experienţele au fost efectuate pe 424 şoareci albi masculi adulţi. Am efectuat testul cu formalină într-o formă modificată după datele lui Takahashi şi colab. (1984), Shibata şi colab. (1989), Huunskaar şi Hole (1986), Rosland (1990). Reacţia nociceptivă, respectiv efectul antinociceptiv a fost cuantificat prin durata lingerii labei posterioare drepte a animalelor care se injectează subcutanat cu 0,02 ml soluţie de formalină 1%. S-a urmărit separat prima fază a reacţiei dureroase imediat după injectare timp de cinci minute (considerată ca fază neurală a reacţiei). În faza a doua a reacţiei (considerată de natură umorală) s-a cronometrat timpul de reacţie timp de trei ori cinci minute (între minutul 20 şi 35 după injectarea de formalină), calculându-se valoarea medie. La loturile tratate medicaţia antinociceptivă s-a administrat cu 20 de minute înaintea injectării formalinei. Timpul de reacţie consemnat după analgezie s-a raportat la valorile observate după administrarea de placebo (ser fiziolgic). Efectul asocierilor medicamentoase a fost raportat atât la placebo, cât şi la tratamentul simplu. Modificările timpului de reacţie le-am exprimat în valori absolute şi procentual. Semnificaţia statistică a diferenţelor constatate s-a calculat cu testul t-Student.

Tabelul I. Interacţiunea verapamilului cu analgezicele opioide

Nr. crt.	TRATAMENT DOZA (mg/kgc)	Nr. animale	Durata lingerii labei (sec) Peak I M ± ES	Peak II M ± ES	Modificarea (%) în raport cu placebo Peak I	Peak II	p Peak I	Peak II
1.	Ser fiziologic 0,1ml/10 g corp	25	67,0 ± 5,1	18,7 ± 5,2	-	-	-	-
2.	Verapamil 10	20	57,8± 6,1	6,3± 2,8	13,77	66,11	NS	0,05 *
3.	Mialgin 15	20	43,8±6,7	3,1± 1,4	34,64	83,48	0,01	0,01**
4.	Verapamil 10 + Mialgin 15	40	38,1±4,8	0,15 ±0,1	43,11	99,19	0,001 NS	0,001* 0,05**
5.	Fortral 30	19	52,1±7,0	6,6± 2,9	22,29	64,72	NS	0,05*
6.	Verapamil 10 + Fortral 30	43	37,5±3,5	0,6± 0,3	43,97	96,9	0,001 NS	0,001* 0,05**

Legenda : Peak I=perioada lingerii labei în perioada 0-5minute după injectarea formalinei; Peak II = perioada medie a lingerii labei în perioada 20 - 35 minute după injectarea formalinei; * = test "t" versus placebo; ** = test "t" versus tratamentul simplu cu analgezic; NS = nesemnificativ

Tabelul II. Interacţiunea verapamilului cu Algocalminul

Nr. crt.	TRATAMENT DOZA (mg/kgc)	Nr. animale	Durata lingerii labei (sec) Peak I M ± ES	Peak II M ± ES	Modificarea (%) în raport cu placebo Peak I	Peak II	p Peak I	Peak II
1.	Ser fiziologic 0,1 ml/10gc	25	67,0±5,1	18,7±5,2	-	-	-	-
2.	Verapamil 10	20	57,8±6,1	6,3± 2,8	13,77	66,11	NS	0,05*
3.	Algocalmin 150	28	48,7±5,7	0,4± 0,2	27,37	97,75	0,02	0,001*
4.	Verapamil 10 + Algocalmin 150	40	39,1± 4,6	0,5± 0,4	41,56	97,27	0,001 NS	0,001* NS**
5.	Algocalmin 50	12	47,0±4,8	6,2±1,6	29,85	66,59	0,01	0,05*
6.	Verapamil 10 + Algocalmin 50	12	34,9±4,1	0,3± 0,1	47,91	98,23	0,001 NS	0,001* 0,01**

Tabelul III. Interacțiunea verapamilului cu antiinflamatoarele nesteroidice

Nr. crt	TRATAMENT DOZA (mg/kgc)	Nr animale	Durata lingerii labei (sec) Peak I M± ES	Peak II M± ES	Modificarea (%) în raport cu placebo Peak I	Peak II	p Peak I	Peak II
1.	Ser fiziologic 0,1 ml/10 gcorp	25	67,0± 5,1	18,7± 5,2	-	-	-	-
2.	Verapamil 10	20	57,8± 6,1	6,3± 2,8	13,77	66,11	NS	0,05*
3.	Ketazon 50	20	62,6± 4,3	22,8± 4,6	6,5	-21,7	NS	NS*
4.	Verapamil 10 + Ketazon 50	20	56,3± 5,7	7,6± 2,3	15,91	59,54	NS NS	NS* 0,01**
5.	Diclofenac 20	20	68,2± 8,8	19,26± 3,8	-1,7	-8,2	NS	NS*
6.	Verapamil 10 + Diclofenac 20	20	56,3± 5,8	11,1± 3,1	15,89	40,56	NS NS	NS* 0,05**
7.	Piroxicam 4	20	67,5± 5,6	16,1± 3,7	-0,8	13,89	NS	NS*
8.	Verapamil 10 + Piroxicam 4	20	65,6± 7,3	10,4± 2,5	2,04	44,30	NS NS	NS* NS**

Substanțele cercetate au fost injectate subcutanat în volum de 0,1 ml/10gcorp animal în următoarele doze : verapamil 10 mg/kgcorp, petidină (Mialgin) 15 mg/kgcorp, pentazocină (Fortral) 30 mg/kgcorp, metamizol (Algocalmin) 50 mg/kgcorp și 150 mg/kgcorp, kebuzon (Ketazon) 50 mg/kgcorp, diclofenac (Voltaren) 20 mg/kgcorp, piroxicam (Feldene) 4 mg/kgcorp.

REZULTATE

Rezultatele experiențelor sunt prezentate în tabelele I, II și III . Din acestea reiese că Mialginul și Algocalminul în dozele folosite au diminuat semnificativ nocicepția în ambele faze ale reacției, în timp ce Fortralul și verapamilul au influențat-o numai în faza a doua. Asocierea cu verapamil a intensificat efectul opioidelor asupra răspunsului în faza a doua, respectiv a Algocalminului administrat în doză mică. Efectul antinociceptic al antiinflamatoarelor nesteroidice - nesemnificativ în sine - s-a accentuat doar în faza a doua a reacției nociceptive în cazul asocierii verapamilului cu ketazon, respectiv diclofenac.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

După cum reiese din datele cuprinse în tabelul I, la lotul martor prima fază a reacției nociceptive a însumat 67,0 ± 5,1 sec, iar faza a doua 18,7 ± 5,2 sec. Verapamilul a exercitat o acțiune antinociceptivă , reducând numai faza a doua a răspunsului cu 66,1 % față de valoarea consemnată la lotul martor. Această observație completează datele acelor autori care susțin că BCC au efect analgetic la rozătoare.[3] Totodată, experiențele au precizat că substanța nu afectează prima fază a răspunsului antinociceptiv. Dintre opioide, Mialginul a redus durata ambelor faze și mai marcat a fazei a doua. Fortralul a avut un efect asemănător, deși de intensitate mai slabă. În legătură cu efectul antinociceptiv al opioidelor în testul cu formalină, se cunoaște faptul că morfina, buprenorfina, etc. inhibă răspunsul în ambele faze ale reacției dureroase.[9] După cum se observă, numai Mialginul a redus statistic semnificativ ambele faze ale reacției dureroase, în timp ce Fortralul a fost activ în măsură semnificativă numai în faza a doua. Această deosebire o putem eventual interpreta prin faptul că în timp ce Mialginul este un agonist opioid plin, asemănător morfinei, Fortralul este un agonist antagonist, activînd receptorii k și blocând receptorii u.

In asociere cu opioidele studiate, verapamilul a mărit semnificativ efectul Mialginului și Fortralului în faza a doua a reacției dureroase. Această constatare este în concordanță cu datele bibliografice referitoare la potențarea acțiunii analgezicelor opioide de către BCC.[1,2,3,6]

Din rezultatele aflate în tabelul II reiese că Algocalminul a avut, atât în doză de 50 cât și în doză de 150 mg/kgc un efect antinociceptiv statistic semnificativ în ambele faze ale testului, dar de intensitate mai mare în faza a doua. Algocalminul, după cum se cunoaște este un compus neacid al cărui efect antinociceptiv poate avea o componentă periferică și una centrală. Constatările noastre seamănă cu datele lui Shibata și colab. (1989) referitoare la amidopirină, un medicament făcând parte, de asemenea, din grupa compușilor pirazolonici.

Asocierea Algocalminului în doză de 150 mg/kgc cu verapamil a intensificat efectul

antinociceptiv față de tratamentul în sine, însă fără semnificație statistică, întrucât în faza a doua efectul Algocalminului în sine atinge o valoare apropiată de intensitatea maximă. După doza de 50 mg/kgc s-a înregistrat o intensificare statistic semnificativă a efectului antinociceptiv în faza a doua a reacției dureroase. În literatură există doar relatări sporadice privind interacțiunea BCC cu analgezice neopioide. În acest context Vlaskovska și colab. (1989) au semnalat că administrarea concomitentă a metamizolului cu verapamilul duce la prelungirea efectului analgetic. În ce privește efectul acestei asocieri în testul cu formalină nu deținem date bibliografice.

Din datele cuprinse în tabelul III reiese că în cazul tratamentului cu Ketazon, diclofenac și piroxicam modificarea timpului de reacție a fost statistic nesemnificativă față de placebo în ambele faze. În literatură există date care susțin că medicamentele cu acțiune periferică ca acidul acetilsalicilic, oxifenilbutazona, inhibă numai faza a doua a reacției dureroase. Însă, substanțele cercetate în dozele folosite de noi nu au avut efect antinociceptiv nici în faza a doua testului. În urma asocierii cu verapamil a Ketazonului și diclofenacului s-a constatat în faza a doua a răspunsului o modificare statistic semnificativă față de tratamentele simple, aceasta datorându-se acțiunii antinociceptive proprii a verapamilului. În cazul asocierii piroxicamului cu verapamil nu s-a constatat nici o modificare statistic semnificativă.

În concluzie, putem afirma că în testul analgezimetric cu formalină :

1. Petidina (Mialgin), pentazocina (Fortral) și metamizolul (Algocalmin) atenuează semnificativ atât prima fază (neurală) cât și a doua (umorală) a reacției nociceptive.

2. Verapamilul exercită efect antinociceptiv, dar numai în faza a doua a reacției nociceptive.

3. Ketazonul, diclofenacul și piroxicamul nu exercită efect antinociceptiv la doza utilizată în experiență.

4. Verapamilul asociat la analgezice a intensificat semnificativ efectul petidinei, pentazocinei și metamizolului în doză de 50 mg/kgc, îndeosebi în faza a doua a reacției.

5. Asocierea cu verapamil a dus la intensificarea acțiunii Ketazonului și diclofenacului tot numai în faza a doua a reacției în măsură corespuzătoare acțiunii proprii a blocantului de calciu.

6. Interacțiunile observate sunt asemănătoare cu cele constatate anterior în testul plăcii încălzite.

BIBLIOGRAFIE

1 Ben Sreti Mm, Gonzales Jp, Sewell Rde - *Effects of elevated calcium and calcium antagonists on 6,7 - benzomorphan - induced analgesia.* Eur J Pharmacol 1983; 90:385-391

2 Benedek G, Szikszay M - *Potentiation of thermoregulatory and analgesic effects of morphine by calcium antagonists. Pharmacol.* Res Commun 1984; 16:1009-1018

3 Del Pozo E, Caro G, Baeyens Jm - *Analgesic effects of several calcium channel blockers in mice.* Eur J Pharmacol 1987; 137:155 - 160

4 Dubuisson D, Dennis S - *The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats.* Pain, 1977; 4:161 - 174

5 Feszt, Gh, Lupsa R, Raduly E - *Influența unor antagoniști de calciu asupra efectului antinociceptiv al unor opioide.* Revista de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș, 1992; 38:74 - 80

6 Hoffmeister F, Tettenborn D - *Calcium agonists and antagonists of the dihydropyridine type : antinociceptive effects, interference with opiate - mu - receptor agonists and neuropharmacological actions in rodents.* Psychopharmacology, 1986; 90:299 - 307

7 Hunskaar S, Hole K - *The formalin test in mice : dissociatiation between inflammatory and non - inflammatory pain .* Pain, 1987; 30:103 - 114

8 Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R - *Modified formalin test : biphasic charactaristic response,* Pain, 1989; 38:347 - 352

9 Takahashi H, Ohkubo T, Shibata M, Naruse S - *A modified formalin test for measuring analgesia in mice.* Japanese Journal of oral biology, 1984; 26:543 - 548

10 Vlaskovska M, Surcheva S, Ovcharov S - *Effects of analgine (methamizole) and verapamil on endogenous opioids and prostaglandins.* Farmakol. i toxikol. 1989; 53:25 - 29

11 Wheeler - Aceto H, Porreca F, Cowan A - *The rat paw formalin test : comparison of noxious agents.* Pain, 1990; 40:229 - 238

Illóolajok ß-ciklodextrinnel képezett zárványkomplexeinek vizsgálata termofraktográfiás és gázkromatográfiás módszerrel

Kakasy András Zoltán, Gyéresi Árpád

Lucrarea de faţă prezintă câteva posibilităţi analitice în cadrul studiului complexului de incluziune format între ß-ciclodextrină şi uleiul volatil de eucalipt. În scopul evidenţierii caracterului de complex de incluziune al produsului obţinut în urma procesului de complexare, s-au efectuat analize termofractografice utilizând aparatul „TAS" cuplat cu cromatografia pe strat subţire. Compoziţia uleiului volatil inclus în complex a fost analizată prin metoda cromatografiei de gaze. În urma acestor analize, autorii au ajuns la concluzia că substanţa ce rezultă din procesul complexării uleiului de eucalipt cu ß-ciclodextrină are caracter de complex de incluziune. S-a dovedit de asemenea că în decursul procesului de complexare nu intervin modificări semnificative în compoziţia uleiului volatil de eucalipt.

Cuvinte cheie: complex de incluziune, ß-ciclodextrină, ulei volatil de eucalipt, termofractografie, cromatografia de gaze

The authors present two analytical methods of the ß-cyclodextrin and eucalyptus-oil containing inclusion complexes. To demonstrate that the product of the complex formation process is an inclusion complex, this product was analysed by termofractionation using the "TAS" - technique coupled with thon-layer chromatography. The composition of the eucalyptus-oil included in the structure of the inclusion complex was researched ba gas-chromatography. The result of these investigations enables the authors to affirm that by the complex formation process between ß-cyclodextrin and eucalyptus-oil, results an inclusion complex. By this process the composition of the volatile oil does not suffer any remarkable change

Key words: inclusion complex, ß-cyclodextrin, eucalyptus-oil, termofractionation, gas-chromatograpy

A gyógyszerformulálás során napjainkban elsődleges szempont a hatóanyag egységességének, jó biodiszponibilításának és stabilitásának a biztosítása. Az illóolajok - nagyfokú fizikai-kémiai labilitásuk miatt (illékonyság, oxidáció, polimerizáció) - készítményekben nehezen tarthatók állandó koncentrációértéken. Rögzítésükre a gyógyszerészeti technológia nagy fajlagos felületű, közömbös adszorbenseket javasol; stabilizálásukat rendszerint antioxidánsokkal oldja meg.

Illóolaj tartalmú vizes oldatok előállítása alkohol, vagy felületaktív anyagok hozzáadásával valósítható meg; ezek az adalékanyagok azonban nem közömbösek az emberi szervezetre nézve.[1]

A ciklodextrinek – elsősorban a β-ciklodextrin (β-CD) és a vegyileg módosított származékai – sajátos szerkezetük és az ebből adódó tulajdonságaik révén az illóolajok stabilizálására és szolubilizálására egyaránt alkalmas anyagoknak bizonyultak.[2]

A β-CD (USP XXIII) 7 glükózegységből álló gyűrű alakú molekula, belső üregének átmérője 0,62 nm. A gyűrű peremén elhelyezkedő szabad hidroxilcsoportok miatt a β-CD vízoldékony. A gyűrű belseje apoláros jellegű.[3,4] Ha a β-CD vizes oldatához a víznél kevésbé poláros jellegű anyag oldatát adagoljuk és ezen anyag molekulái alak és méret szerint befernek a β-CD gyűrű belső üregébe, zárványkomplex képződik, amely általában kristályos formában kiválik az oldatból. Az illóolajok komponenseinek többsége alkalmas vendégmolekula β-CD - el képezett zárványkomplexek kialakítására.

Zárványkomplexben a bezárt anyag bomlása, illékonysága és oxidabilitása nagy-mértékben csökken.[5,6] A zárványkomplex víz-oldékonysága jóval nagyobb mint a szabad illóolajé. Ha az elérendő technológiai cél az illóolaj oldása vízben, a zárványkomplex létrehozására a β-CD-nél jobban oldódó ciklodextrinszármazékok (hidroxipropil-β-CD) használata célszerű.

Farmacia Nr. 104 Târgu - Mureş
Catedra de Chimie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş
Primit la redacţie: 01.06.1998
Adresa pentru corespondenţă: Kakasy András Zoltán, Farmacia nr. 104 Târgu-Mureş

A komplexáláskor képződő kristályos anyag nem csak kizárólag zárványkomplex lehet, hanem vagy a két kiinduló anyag egyszerű elegye (fizikai keverék) vagy a szabadon maradt vendégmolekula anyagával szennyezett zárványkomplex.

A nyert termék zárványkomplex-jellegének igazolására és hőstabilitásának vizsgálatára jól bevált a termofraktográfiás „TAS" módszerrel társított vékonyrétegkromatográfia (VRK). [7,8,9]

A β-CD és az illóolaj között lejátszódó folyamat során az illóolaj komponensei eltérő affinitást mutatnak a β-CD gyűrű apoláros üregével szemben: ebből adódóan zárvány-komplexképzéssel megváltozhat az illóolaj összetétele. E jelenség követésére gyakran alkalmazott módszer a komplexből kinyert illóolaj és a komplexképzésre felhasznált illóolaj párhuzamos gázkromatográfiás vizsgálata.[10]

Jelen dolgozat célja az általunk előállított β-CD – eukaliptuszolaj zárványkomplex minőségi vizsgálata a fent vázolt jelenségek követése által.

ANYAG ÉS MÓDSZER. EREDMÉNYEK ÉS KIÉRTÉKELÉSÜK

A zárványkomplex előállítása

-eukaliptuszolaj (Aetheroleum Eucalypti) „Natura Medicatrix" Torda

-β-ciklodextrin („Cyclolab" Budapest) M =1135

A β-CD 20° C-on telített vizes oldatához állandó, erőteljes keverés közben adagoltuk az illóolajat. A komplexképzéshez felhasznált β-CD és illóolaj tömegaránya 9:1 volt. 24 órás hűtés után (5° C) a rendszerből lazán ülepedő kristályos anyag vált ki, amelyet szűrtünk, majd többször mostunk desztillált vízzel, végül éterrel az esetleges illóolaj-felesleg eltávolítása végett. A kristályos anyagot szobahőmérsékle-ten állandó súlyig szárítottuk.

Termofraktográfiás „TAS" vizsgálat

- TAS - Ofen „Desaga" készülék
- 1,8 cineol (eukaliptol) „Merck" (DAB 6.) 0,5%-os koncentrált alkoholos oldata
- β-ciklodextrin
- Kieselgel-G SIL-N-HR vékonyrétegkromatográfiás lemezek
- kifejlesztőelegy: benzol – kloroform 95:5 v/v
- foszfomolibdénsav 20%-os hidroalkoholos oldata

A vizsgált anyagot a „TAS" felszerelés fűtőblokkjába illő, egyik végén kapillárissá kiképzett üvegcsőbe (mintacső) helyeztük. A mintacső nem kapillarizált végét üveggyapottal tömtük el. Fűtés hatására a mintából elillanó anyagok a mintacső kapillárizált végétől 1-5 mm-re elhelyezett kromatográfiás lemez startvonalára kondenzálnak. A fűtőblokk hőmérséklete állítható; adott hőmérséklet-intervallumonként a lemezt eltoltuk, így a vizsgált anyag különböző hőfokon nyert frakcióit a kromatográfiás lemez startvonalának más-más pontján fogtuk fel.[11]

A vizsgálathoz 25 mg zárványkomplexet használtunk fel; a fűtőblokk hőmérsékletét 10 percenként 20° C-al növeltük.

A kromatográfiás lemez startvonalának szélétől 1 cm-re referenciaanyagként 5 ml 0,5%-os 1,8 cineololdatot vittünk fel, ugyanis az eukaliptuszolaj 70-90%-át ez a komponens képezi. [12]

Elvégeztük a b-CD – eukaliptuszolaj egyszerű elegyének a termofrakcionálását a 40° C-tól 300° C-ig terjedő hőmérsékleti intervallumban, végül a tiszta b-ciklodextrint is hőbontásnak vetettük alá 260° C-tól 320° C-ig.

Az így nyert lemezeket benzol – kloroform 95:5 v/v kifejlesztőelegyet használva, oldószergőzzel nem telített légterű kádban kifejlesz-tettük (kifejlesztési távolság mindhárom esetben 13 cm). A kifejlesztett és szobahőmérsékleten szárított lemezeket foszfomolibdénsav 20%-os oldatával permeteztük be, majd szárító-szekrényben tartottuk 110° C-on a foltok megjelenéséig.[13,14,15]

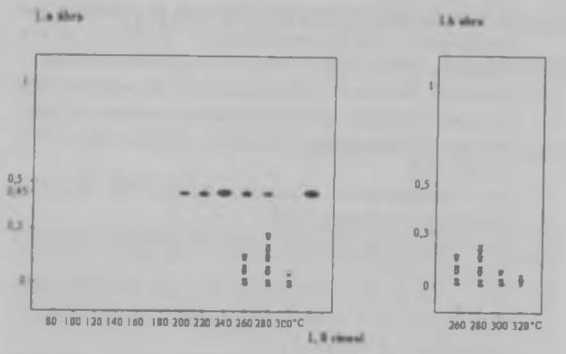
A kísérlet eredményeit az 1.ábra szemlélteti.

A zárványkomplex termofrakcionálásával és a lemez kifejlesztésével nyert kromatogramm arra utal, hogy az illó komponens a zárványkomplexet csak 200° C feletti hőmérsékleten kezdi elhagyni (1.a ábra). A 200–300° C közötti hőmérsékleti tartományban a zárványkomplexből eltávozó illó anyag a kromatogrammon a referenciaanyagként alkalmazott 1,8 cineollal azonos színű és ugyanazzal az R_f =0,45 -el jellemezhető foltot ad. Az a tény, hogy a vizsgálatnak alávetett anyag az illó komponenst csak 200° C-ot is meghaladó hőmérséklet hatására teszi szabaddá, arra enged következtetni, hogy az általunk előállított és megvizsgált anyag *zárványkomplex* jellegű.

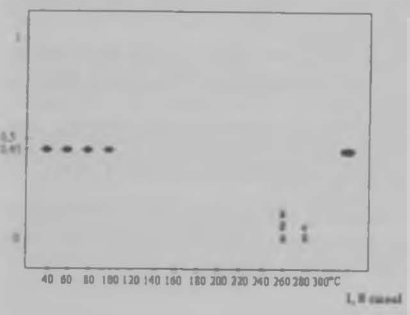
Összehasonlításként elvégeztük a β-CD – eukaliptuszolaj 9:1 m/m arányú egyszerű elegyének a hőbontását is. Ebben az esetben az illó komponens már a 40° C és 80° C közötti hőmérsékleti tartományban elhagyja a rendszert, a zárványkomplex esetében ez a folyamat viszont csak 200° C felett zajlik le (1.c ábra).

260–280° C között a zárványkomplexből olyan anyagok is eltávoztak, amelyek a kromatogrammon több apró foltot eredményeztek a startvonaltól R_f = 0,3 -al jellemezhető magasságig. Feltételeztük, hogy ezek a foltok a zárványkomplex összetételében szereplő β-CD hőbomlásából származnak: ennek igazolása végett elvégeztük a β-CD hőbontását is 260 és 320° C között. Az így nyert lemez kifejlesztésével kapott kromatogramm feltételezésünket igazolta: 260° C felett a β-CD makromolekula elbomlik (1.b ábra).

1. ábra. Termofrakcionálással kapcsolt vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatok
1 a. ábra. A zárványkomplex vizsgálata
1 b. ábra. A ß-ciklodextrin vizsgálata
1 c. ábra. A ß-ciklodextrin és eukaliptuszolaj egyszerű elegyének vizsgálata



2. ábra. Gázkromatográfiás vizsgálatok
2 a. ábra. A standard eukaliptuszolaj gázkromatogrammja
2 b. ábra. A zárványkomplexből vizgőzdesztillációval visszanyert eukaliptuszolaj gázkromatogrammja



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÎRGU MUREŞ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Gázkromatográfiás vizsgálat[1]

-Neo - Clevenger vízgőzdesztilláló készülék

-„Fisons 8000" kapillár oszlopos gáz-folyadék kromatográf. Technikai adatai:

- kolonna: 30 m x 0,32 mm
- állófázis: DB 1700
- a kolonna hőmérséklete: 60-230° C 8° C/perc; 230° C-on 3 perc
- detektor: F.I.D.
- hordozógáz: N_2 50 kPa nyomáson, 8,6 ml/perc áramlási sebességgel
- kiértékelés: „Chrom-Card" számítógépes program segítségével

A zárványkomplexbe zárt illóolajat a komplex 180 percig végzett vízgőzdesztillációjával nyertük ki. 1,0 g komplexből 0,8 ml illóolajat nyertünk vissza, ebből hígításokat készítettünk, majd megfelelő mennyiséget juttattunk a gép injektorába. A referencia-anyagként használt eukaliptuszolajból 2 ml mennyiséget oldottunk 3 ml metanolban, ebből az oldatból használtunk fel megfelelő mennyiséget a vizsgálatok elvégzésére.

A referenciaanyagként használt illóolaj és a zárványkomplexből vízgőzdesztillációval visszanyert illóolaj gázkromatogrammjai között az egyezés igen jó: úgy a komponenseket, mint azok retenciós idejét (t_R) és csúcs alatti területét illetően (2.a és 2.b ábra illetve I. táblázat).

Mindez arra utal, hogy *az eukaliptuszolaj ß-CD - el végzett komplexálás során nem ment át figyelemreméltó összetételbeli változáson.*[16]

A gázkromatográfiás vizsgálatból kitűnik továbbá az is, hogy a zárványkomplex előállítására illetve referenciaanyagként használt eukaliptuszolaj 1,8 cineoltartalma alapján megfelel a F.R. X.; a F. Ital. IX. követelményei-nek és összetétele alapján egyezik más irodalmi adatokkal is.[12,17,18]

I. Táblázat. A gázkromatográfiás vizsgálatok eredményei

Összetevő csúcs	név	Eukaliptuszolaj eredeti t_R (min)	eredeti csúcs ter. %	visszanyert t_R (min)	visszanyert csúcs ter. %
1	L-pinén	4,86	0,496	4,07	0,405
2	ß-pinén	5,64	1,293	5,64	1,126
3	mircén	5,84	1,317	5,84	1,025
4	limonén	6,47	4,519	6,48	4,550
5	1,8 cineol	6,86	91,79	6,87	90,331
6	borneol	10,64	0,21	10,65	0,224

[1]A GC vizsgálatokat a budapesti Semmelweis Orvostudományi Egyetemen végeztük el, kivitelezésükben Prof. Dr. Lemberkovics Éva (Gyógynövény- és Drogismereti Intézet) és Dr. Papp Ottó (Gyógyszerészi Kémia Intézet) nyújtottak segítséget.

KÖVETKEZTETÉSEK

A „TAS" vizsgálat eredménye azt bizonyítja, hogy az általunk előállított termék a β-CD és az eukaliptuszolaj között végbement zárványkomplexképzés eredménye.

A gázkromatográfiás vizsgálatok eredményeit figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy az eukaliptuszolaj a zárványkomplexképzés folyamata során nem ment át olyan jellegű összetételbeli változáson, ami kihatással lenne az illóolaj terápiás hatására vagy ízére, illetve illatára.

IRODALOM

1. Apostol I - *Ciklodextrinek és származékaik felhasználása gyógyszertechnológiai problémák megoldásában.* Gyógyszerészet, 1990; 34:177-179
2. Szejtli J - *Cyclodextrins and their inclusion complexes.* Akadémiai kiadó, Budapest, 1982
3. xxx USP XXIII, The US Pharmacopoeal Convention, Int. Rockville 1995
4. Szejtli J, Osa - *Comprehensive supramolecular chemistry* Elsevier Science, U K London, 1995
5. Lindler K, Szente L, Szejtli J - *Food flavouring with β-CD - complexed flavour substances*, Acta alim. 1981; 10 (3):175-286
6. B Dósa Éva, Szejtli J - *A molekuláris kapszulázás és a mikrokapszulázás összehasonlítása.* Magyar Kémikusok Lapja, 1981; 36 (6):314-318
7. Kernóczi Lajosné, Tétényi P, Mincsovics E et al - *Application of the "TAS" procedure to the testing of volatile oil - cyclodextrin complexes.* Quart J Crude Drug Res, 1978; 16 (4):153-157
8. Kernóczi Lajosné, Tétényi P, Szejtli J - *TAS - módszer alkalmazása illóolaj - ciklodextrin komplexek rutinvizsgálatára.* Herba Hung, 1980; 10 (2):63-69
9. Patakyné-Koder Tünde - *Antimikrobás illóolajok stabilizálása zárványkomplexképzéssel és mikrobiológiai értékelésük.* Gyógyszerészdoktori értekezés, SOTE Budapest, 1991; Gyógynövény és Drogismereti Intézet
10. Harangi J, Nánási P - *Measurement of the essential oil in inclusion complexes with cyclodextrins by means of capillary gas chromatograpy.* Analytica Chimica Acta 1984; 156:103-109
11. xxx: Pharmacopoea Hungarica Editio VII. Medicina könyvkiadó Budapest, 1992
12. xxx: Farmacopeea Română Ediția a X-a, Editura Medicală București, 1993
13. Petri Gizella et al - *Fitokémia. Drogok és hatóanyagok vizsgálómódszerei.* Egyetemi jegyzet SOTE Gyógyszerésztudományi Kar Budapest 1981
14. Wagner H, Bladt Sabine - Plant Drug Analysis. A TLC Atlas 2nd edition. Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1996
15. Tyihák E - *A rétegkromatográfia zsebkönyve.* Műszaki Könyvkiadó Budapest, 1979
16. Kakasy András Zoltán - *Studiu privind interacțiunea unor aromatizante cu ciclodextrine.* Államvizsgadolgozat Marosvásárhely, 1997
17. xxx: Farmacopea Ufficiale della Reppubblica Italiana, Ed. IX, Droghe vegetali e preparazione. Instituto poligrafico e zecca stato P.V. Roma, 1991
18. Masada Y - *Analysis of essential oils by gas - chromatography and mass spectrometry.* John Wiley & Sons Inc New York - London - Sydney - Toronto, 1976

UNIVERSITATEA FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE

Determinarea constantelor de formare a complecşilor unor flavonoide cu ioni metalici de importanţă bioanorganică

Daniela Micu[1], Tőkés Béla[2], Gabriela Suciu[2]

Formarea de combinaţii complexe între moleculele de origine vegetală cu structură polifenolică şi diverşi ioni metalici reprezintă o modalitate de prospectare şi modelare a unor noi medicamente sau forme farmaceutice cu proprietăţi favorabile din punct de vedere fizico-chimic, biologic şi farmacologic. Stabilitatea complecşilor formaţi este unul din factorii cei mai importanţi din punct de vedere al scopului urmărit. În cazurile în care cel puţin unul din reactanţi este activ din punct de vedere electrochimic apare posibilitatea de a evalua matematic echilibrul stabilit între ei din modificarea potenţialelor lor de descărcare, respectiv din parametrii polarografici ($E_{1/2}$, i). Am studiat prin această metodă complecşii formaţi între polifenoli şi ioni metalici de importanţă bioanorganică. Constantele de formare obţinute de noi concordă cu cele determinate prin alte metode şi cunoscute din literatura de specialitate

Cuvinte cheie: polifenoli, complexare, constante de stabilitate, polarografie, zinc

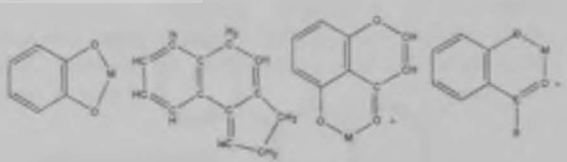
The formation of complexes between plant polyphenol molecules and varied parteners represents a way of prospectation and modelling of new drugs or pharmaceutical forms with favorable physico-chemical, biological and pharmacological properties. From this point of view the stability of the formed complexes is one of the most important factors. If at least one of the reactants is electrochemically active appears the possibility of mathematical evaluation of the stabilized equilibrium between them, considering the modification of their discharging potentials or the polarographic parameters ($E_{1/2}$, i). By this method we have examined the complexes formed between the polyphenols and several bioinorganically important metal ions. These obtained formation constants of these compounds are in good agreement with those measured by other methods known from literature.

Key words: plant polyphenols, formation constants, polarographic, zinc

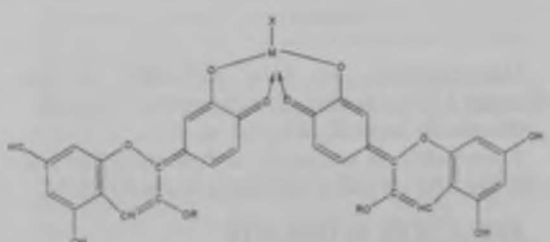
În literatura de specialitate se găsesc relativ multe date cu privire la utilizarea complecşilor metalici ai polifenolilor, dar foarte puţine referinţe despre mecanismul formării lor (despre tipul reacţiilor de complexare).

Cele mai documentate lucrări în acest sens sunt cele ale lui GEISMANN şi colab.[1], care au remarcat că numeroşi polifenoli au grupe structurale susceptibile să formeze complecşi cu metalele: o-dihidroxifenolii, 3-hidroxi, 5-hidroxicromonele sau o-hidroxiacetofenonele.

Structurile posibile ale acestor complecşi pot fi redate prin formulele de mai jos, când ionul metalic se leagă la grupările hidroxil ale aceleiaşi molecule:



sau după BAYER, două molecule de polifenol pot fi legate la acelaşi ion.



JURD şi GEISMANN au reprezentat ionul metalic care intervine în formarea complecşilor ca fiind bivalent chiar dacă în reactanţii utilizaţi el avea valenţa "3".

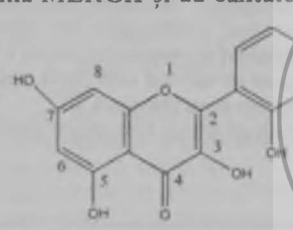
[1]Disciplina de Control Analitic şi Biologic al Medicamentului, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu -Mureş
[2]Disciplina de Chimie Fizică, Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 17.07.1998
Adresa pentru corespondenţă: Daniela Micu, Disciplina de Control Analitic şi Biologic al Medicamentului, UMF Târgu - Mureş, str. Gh. Marinescu nr. 38

Stabilitatea complecşilor formaţi depinde de natura grupărilor structurale implicate şi de ionul metalic.

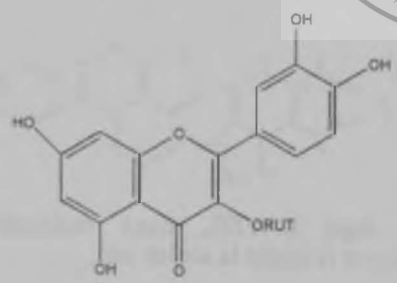
În această lucrare prezentăm rezultatele noastre privind cercetarea polarografică a reacţiilor de complexare dintre flavonoide şi ioni metalici bioactivi, rezultate ce fac parte dintr-un studiu fizico-chimic mai amplu[2,3] având ca obiectiv evaluarea cantitativă a diverselor tipuri de reacţii de complexare, de la formarea de chelaţi la cea a complecşilor de incluziune (ex. cu ciclodextrine). Evaluarea rezultatelor experimentale se bazează fie pe interpretarea modificărilor survenite în polarogramele polifenolului în urma complexării, fie din datele caracteristice ionului metalic. Practic se alege varianta cea mai avantajoasă în condiţiile de lucru.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am ales pentru studiu dintre flavonoide MORINA (3,5,7,2',4' pentahidroxiflavona) şi RUTOZIDUL (3 rutinozida-cvercetolului), cu structuri asemănătoare. Reactivii utilizaţi provin de la firma MERCK şi au calitatea p.a.



Morina



Rutozid

Determinările au fost efectuate cu un polarograf LP7e, folosind un înregistrator TZ-213S.

Soluţia de bază: K_2SO_4, 0,1 n.

Potenţialele de semiundă au fost măsurate faţă de un electrod de sulfat mercuros normal (ENS).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Toţi reactanţii cuprinşi în planul de cercetare sunt polarografic activi,[4,5] dar nu toate polarogramele se pretează la evaluarea cantitativă cu precizia dorită (treapta morinei este greu reproductibilă), de aceea am urmărit parametrii polarografici pentru:

- ionul de zinc liber
- rutozid
- rutozid + Zn^{2+}
- morină + Zn^{2+}

Rezultatele obţinute, prelucrate statistic, au fost concentrate în ecuaţiile de regresie corespunzătoare şi trecute în tabelul I.

Tabelul I

Sistemul studiat	Parametrii urmăriţi	Ecuaţia corespunzătoare
Zn^{2+}	$\bar{i}_l$	$\bar{i}_l = (8,09 \pm 0,50)C - (3,18 \pm 0,76)$ μA r=0,990; n=6; $s_0 = \pm 1,4$ μA
	lg	lg = $(0,48 \pm 0,8)$ lg h_{Hg} - $(0,20 \pm 0,0$ r = 0,960; n = 6; $s_0 = \pm 0,12$
	lg $(\bar{i}_l - i)/i$	lg $(\bar{i}_l - i)/i = (6,07 \pm 0,44)$ E - $(7,92 \pm 0,$ r = 0,990; n = 7; $s_0 = \pm 0,72$
Rutozid	$\bar{i}_l$	$\bar{i}_l = (8,26 \pm 0,50)C - (1,30 \pm 0,19)$ r = 0,967; n = 6; $s_0 = \pm 1,12$ μA
	lg $\bar{i}_l$	lg $\bar{i}_l = (0,67 \pm 0,04)$ lg h_{Hg} - $(0,56 \pm 0,$ r = 0,975; n =6, $s_0 = \pm 0,08$
Zn^{2+} + Rutozid	$\bar{i}_l$	$\bar{i}_l = (6,26 \pm 0,49)C + (0,30 \pm 0,06)$ μA r = 0,97; n = 6; $s_0 = \pm 2,66$ μA
	lg $\bar{i}_l$	lg $\bar{i}_l$ = $(0,54 \pm 0,07)$lg h_{Hg} - $(0,18 \pm 0,$ r = 0,97; n = 6; $s_0 = \pm 0,11$
	lg $(\bar{i}_l - i)/i$	lg $\frac{\bar{i}_l - i}{i} = (4,66 \pm 0,76)$E - $(6,37 \pm 1,$ r = 0,990; n= 7; $s_0 = \pm 0,59$
Zn^{2+} + Morină	$\bar{i}_l$	$\bar{i}_l$ = $(5,91 \pm 0,49)C - (1,17 \pm 0,88)$ μA r = 0,991; n = 6; $s_0 = \pm 1,46$ μA
	lg $\bar{i}_l$	lg $\bar{i}_l = (0,58 \pm 0,08)$ lg h_{Hg} - $(0,44 \pm 0,$ r = 0,9997; n = 6; $s_0 = \pm 0,13$
	lg $(\bar{i}_l - i)/i$	lg $\frac{\bar{i}_l - i}{i} = (4,95 \pm 0,41)$E - $(6,72 \pm 0,$ r = 0,988; n = 8; $s_0 = \pm 0,6$

Se constată că în toate cazurile corelaţiile sunt excelent liniare în acord cu ecuaţia lui Ilkovici, observându-se o modificare în panta dreptei reprezentative şi anume o scădere de la 8,09 în cazul ionului de zinc la 6,26, respectiv 5,91 în cazul combinaţiilor zinc-morină, zinc-rutozid, ceea ce denotă formarea unui complex între cele două particule, în concordanţă cu faptul că depolarizantul rezultat (având dimensiuni şi masă moleculară mai mari) se transportă mai greu şi furnizează o treaptă polarografică mai mică.

Această concluzie poate fi corelată cu variaţiile potenţialului de semiundă $E_{1/2}$. În timp

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE TÎRGU MUREŞ GEORGE EMIL PALADE 19 25

ce în cadrul aceleiaşi serii $E_{1/2}$ se schimbă doar într-o mică măsură, acest parametru, la compararea celor trei serii prezintă o deplasare incontestabilă:

$$E_{1/2\ Zn^{2+}} = -1{,}3031\ V$$
$$E_{1/2\ Zn^{2+}\ -\ morina} = -1{,}3575\ V$$
$$E_{1/2\ Zn^{2+}\ -\ rutozid} = -1{,}3670\ V$$

de unde rezultă $\Delta E_{1/2}$ = - 54,4 mV în primul caz şi $\Delta E_{1/2}$ = - 63,9 mV în cel de-al doilea caz.

Mărimea deplasării se explică prin transferul de electroni impedimentat în cazul ionului complexat.

Din studiul dependenţei curentului limită de înălţimea coloanei de mercur s-a desprins concluzia că pentru toate cele 3 cazuri corelaţiile sunt excelent liniare, însă prezintă o uşoară deplasare paralelă una faţă de alta, fenomen explicat prin constantele de difuziune diferite.

Comparând pantele dreptelor în acest caz (0,48 pentru Zn^{2+}, 0,54 pentru complexul Zn-rutozid şi 0,58 pentru complexul Zn-morină) constatăm că în timp ce zincul furnizează o treaptă de difuziune practic pură în prezenţa polifenolului această valoare este rezultanta mai multor efecte ce acţionează simultan:

a) un transport prin difuziune

b) adsorbţia complexului pe suprafaţa electrodului

c) o contribuţie cinetică datorită disocierii şi recombinării complexului format.

În ceea ce priveşte stabilitatea complecşilor formaţi, aceste date permit calcularea în limitele unor aproximări, a constantelor de formare corespunzătoare.

Aplicând următorul raţionament (pentru simplificare am omis sarcina complexului) şi uzând de metoda polarografică rezultă:

$$Zn^{2+} + pP \Leftrightarrow ZnP_p \qquad K = \frac{[ZnP_p]}{[Zn^{2+}]_0[P]^p}$$
$$\downarrow +2e^-$$
$$Zn(Hg)$$

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[Zn^{2+}]_0}{[Zn]_0}$$

unde

P = ligandul (morina respectiv rutozidul în cazul nostru)

p = indicele de coordinare

K = constanta de formare a complexului,

iar cu indicele "0" am notat concentraţiile respective pe suprafaţa electrodului.

Valoarea potenţialelor de electrod în cazul reducerii reversibile a ionului complex şi respectiv a celui simplu vor fi:

$$E_{(C)} = E_0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{i_d - i}{i} \sqrt{\frac{D_c}{D_a}} - \frac{RT}{nF} \ln K - \frac{RT}{nF} \ln [P]^p$$

$$E_{(S)} = E_0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{i_d - i}{i} \sqrt{\frac{D}{D_a}}$$

Deoarece $D \approx D_a \approx D_c$, valoarea deplasării potenţialului de semiundă la formarea de complex va fi:

$$\Delta E_{1/2} = -\frac{0{,}059}{n} \lg K - \frac{0{,}058}{n} p \lg [P]$$

Folosind datele obţinute, rezultă pentru cei doi ioni complecşi:

Zn^{2+} - morină	Zn^{2+} + rutozid
$K=1{,}46 \cdot 10^5$ dacă p=1	$K=2{,}91 \cdot 10^5$ dacă p=1
$K=2{,}92 \cdot 10^8$ dacă p=2	$K=5{,}89 \cdot 10^8$ dacă p=2

CONCLUZII

Datele obţinute din studiile polarografice efectuate pledează pentru formarea de complecşi între flavonoidele studiate şi zincul luat ca generator de complex.

Cei doi complecşi au practic aceeaşi stabilitate, ceea ce sugerează că pentru formarea lor răspund elemente structurale identice sau apropiate: gruparea carbonilică din poziţia 4 şi cea hidroxilică din poziţia 5 (precizăm că în cazul determinărilor polarografice hidroxilul glicozidat în poziţia 3 în cazul Rutozidului nu deranjează).

Valorile obţinute concordă în limitele erorilor experimentale cu cele determinate prin alte metode şi cunoscute din literatura de specialitate.[6,7]

BIBLIOGRAFIE

1 Geismann TA, Hinriner E - *Jurde*, Bot Rev 1952;19:77

2 Csedó K, Fülöp L, Tókés B, Szánthó Claudia - *Date referitoare la stabilitatea polifenolilor de zinc de origine vegetală* - Sesiunea de Comunicări ştiinţifice IMF Târgu - Mureş, 26 sept 1986

3 Micu Daniela, Bencze Zsuzsánná, Tókés B, Suciu Gabriela - *Studiul polarografic al compuşilor polifenolici*, Revista de Medicină şi Farmacie Târgu - Mureş, 1996; 42(1): 187

4 Brezina M, Zuman P - *Die Polarographie in der Medizin, Biochemie und Pharmazie*. Akademische Verlaggsesellschaft Geesg Porting k.G. Leipzig, 1956:30-34, 271-281

5 Van Sumere CF, Lea PJ - *The biochemistry of plant phenolics*. Methods in Plant Biochemistry, Academic Press, London, 1993:29-73

6 Brezeanu Maria, Spacu P - *Chimia combinaţiilor complexe*. Ed didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1974

7 Babko AK, Pilipenko AT - *Photometrie analysis*, MIR Publishers, MOSCOW, 1971:197-201

Studiul interacţiunii unor metilxantine cu analgezice

Marioara Monea, Gheorghe Feszt, Dianamaria Mistra, Sorina Cucuiet

Metilxantinele naturale: cofeina, teofilina şi teobromina, ca şi derivaţii lor semisintetici, se utilizează în terapie pentru efectele lor stimulante la nivelul sistemului nervos central, acţiunile vasodilatatoare, bronhodilatatoare şi cardiostimulatoare. În terapie, cofeina intră şi în compoziţia unor preparate cu efect analgezic. Lucrarea se ocupă cu studiul unei eventuale interacţiuni dintre celelalte metilxantine - derivaţi ai teofilinei - cu analgezice opioide şi neopioide. Substanţele studiate au fost următoarele: aminofilina (Miofilin), pentoxifilina, atât în sine cât şi în asociere cu petidina (Mialgin), pentazocina (Fortral) şi metamizol (Algocalmin). Pentru studiul efectului analgezic s-a folosit testul plăcii încălzite. Din analiza rezultatelor obţinute se constată că metilxantinele testate prezintă efect analgezic propriu, semnificativ comparativ cu placebo, iar asocierile dintre metilxantine şi analgezicele opioide şi neopioide prezintă un mecanism aditiv privind efectul analgezic. Efectul cel mai puternic se observă în cazul asocierii dintre mialgin şi miofilin, respectiv dintre algocalmin şi miofilin. In concluzie, interacţiunea sinergică a celor două metilxantine cu analgezicele respective ni se pare utilă din punct de vedere terapeutic în tratamentul unor stări algice, mai ales de natură vasculară.

Cuvinte cheie: testul plăcii încălzite, metilxantine, analgezice opioide şi neopioide

The natural methylxanthines : caffeine, theophylline and theobromine and their semisynthetic analogues are used in therapy for their stimulating effects on central nervous system as vasodilators, bronchodilators and inotropic agents. Caffeine is also used in analgeşia, in so called "antinevralgia" combination. Our study evaluated some possibile interactions between theophylline analogues and opioid and nonopioid analgeşics. In experiences performed on mice with hot plate test we studied the substances: amynophylline (Miofilin), pentoxiphylline, as monotherapy and in association with pethidine (Mialgin), penthazocine (Fortral) and methamizole (Algocalmin). The results proved that methylxanthines have their own analgeşic effect, significant in comparison with placebo, and the association with analgesics had an additive mechanism concerning the analgesic effect. The most powerful effect was obtained in these combinations: Mialgin-Miofilin and Algocalmin-Miofilin. In conclusion, the sinergic interaction of both methyllxanthines with these analgesic-drugs seems to be useful in the therapy of pain especially in the treatment of artheriopathies.

Key words: hot plate test, methylxanthines, opioid and nonopioid analgesic drugs

Metilxantinele naturale: cafeina, teofilina, teobromina sunt alcaloizi naturali prezenţi în multe specii de plante (Coffea arabica, Thea sinensis, Theobroma cacao), fiind utilizate terapeutic, ca şi derivaţii lor naturali, pentru efectele lor stimulante la nivelul sistemului nervos central, vasodilatatoare, bronhodilatatoare şi cardiostimulatoare, cofeina intrând şi în compoziţia unor preparate cu efect analgezic.

Dintre medicamentele care conţin teofilină şi derivaţi putem aminti: Miofilin - comprimate şi fiole, Eufilin - comprimate, Pentoxifilin - comprimate, Xantinolnicotinat (Complamin) - un derivat de teofilină în asociere cu acid nicotinic. Teobromina se utilizează sub formă de pentifilină, respectiv Cosaldon, un preparat în asociere cu acid nicotinic.

Mecanismul intim de acţiune al metilxantinelor nu este suficient cunoscut. Astfel, au fost descrise acţiuni directe precum şi acţiuni indirecte, cum ar fi cele consecutive eliberării de catecolamine. Concentraţiile mari de metilxantine provoacă o creştere a cantităţii de AMPc intracelular ca urmare a inhibării fosfodiesterazei. În concentraţii apropiate de cele terapeutice cafeina şi teofilina antagonizează competitiv acţiunile adenozinei. Cafeina acţionează, de asemenea, prin eliberarea de calciu din reticulul sarcoplasmic favorizând contracţia musculară.

Literatura de specialitate cuprinde date privind interacţiunea cafeinei cu analgezice, antiinflamatoare, unele deprimante centrale (benzodiazepine), diuretice, bronhodilatatoare şi

Disciplina de Farmacologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Târgu - Mureş
Primit la redacţie: 14.07.1998
Adresa pentru corespondenţă : Marioara Monea, UMF Târgu - Mureş, str. Gh Marinescu 38

cardiostimulante. Noi ne-am pus problema unei posibile interacțiuni benefice între celelalte metilxantine utilizate terapeutic (teofilina și derivații săi) și unele analgezice opioide și neopioide având în vedere că aceste metilxantine (utilizate în scop vasodilatator periferic și bronhodilatator) se asociază uneori cu analgezice.

Scopul lucrării a fost cercetarea unei posibile interacțiuni între doi derivați ai teofilinei: aminofilina (Miofilin) și pentoxifilina și unele analgezice opioide (petidina - Mialgin și pentazocina - Fortral) și neopioide (metamizol - Algocalmin).

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele au fost efectuate pe 325 de șoareci albi, masculi și femele proveniți de la Biobaza U.M.F. Tg.Mureș. Ca metodă analgezimetrică am folosit testul plăcii încălzite (hot plate test), în care se folosește un stimul termic, reacția nociceptivă manifestându-se prin lingerea labei șoricelului iar efectul analgezic se măsoară prin prelungirea timpului de latență a acestei reacții la 30 și 60 de minute după administrarea analgezicelor, exprimat în secunde și procentual față de valoarea inițială. Cu testul t-Student s-a realizat evaluarea statistică a rezultatelor calculându-se semnificația statistică a diferențelor dintre efectul placebo și tratamentele simple pe de o parte și cea a diferențelor dintre efectul asocierilor cu analgezice a metilxantinelor față de tratamentele simple, pe de altă parte.

Substanțele cercetate au fost administrate subcutanat în volum de 0,1ml/10g corp animal în următoarele doze :

- petidină (Mialgin) 15 mg/kgc,
- pentazocină (Fortral) 30mg/kgc,
- metamizol (Algocalmin) 200mg/kgc,
- aminofilină (Miofilin) 100mg/kgc,
- pentoxifilină 100mg/kgc.

Tabelul I. Interacțiunea metilxantinelor cu analgezice opioide în testul plăcii încălzite

Nr. crt.	TRATAMENT DOZA (mg/kgc)	Nr. animale	TRI (sec) M ± ES	Diferența TR (sec) la 30 min M ± ES	Diferența TR (sec) la 60 min M ± ES	Efect antinociceptiv % la 30'	Efect antinociceptiv % la 60'	Semnificația diferenței la 30' p	Semnificația diferenței la 60' p
1.	Ser fiziologic 0,1 ml/10 gc	25	17,0±1,0	5,6 ± 1,8	8,8 ± 2,7	8,2	16,5	0,01	0,01*
2.	Miofilin 100	35	17,8±0,9	15,7 ± 3,1		28,1	30,1	0,001	0,001*
								0,01	NS**
3.	Pentoxifilin 100	30	16,7±0,7	7,0 ± 1,5	8,0 ± 2,2	13,1	16,8	0,001	0,001*
								NS	NS**
4	Mialgin 15	30	19,8±0,9	8,2 ± 1,6	4,6 ± 2,1	16,4	9,2	0,001	0,05*
								NS	NS**
5.	Miofilin 100 + Mialgin 15	20	16,6±1,0	29,3 ± 4,7	30,6 ± 7,3	53,5	57,3	0,001	0,01*
								0,001	0,01**
								0,02	0,005***
6.	Pentoxifilin 100 + Mialgin 15	20	17,6±1,2	16,5 ± 3,3	7,3 ± 2,5	31,9	13,4	0,001	0,02*
								0,01	NS**
								0,02	0,001***
7.	Fortral 30	20	18,7±1,0	7,8 ± 2,4	10,0 ± 2,0	15,9	19,2	0,01	0,001*
								NS	NS**
8.	Miofilin 100 + Fortral 30	20	18,5±0,8	24,4 ± 4,4	12,7 ± 3,7	47,7	24,7	0,001	0,01*
								0,001	NS**
								NS	NS***
9.	Pentoxifilin 100 + Fortral 30	20	17,7±0,7	25,1 ± 3,1	12,0 ± 2,7	47,3	22,5	0,001	0,001*
								0,001	NS**
								0,001	NS***
10.	Algocalmin 200	20	18,0±0,7	13,8 ± 3,0	11,2 ± 3,1	26,5	21,5	0,001	0,01*
								0,05	NS**
11.	Miofilin 100 + Algocalmin 200	20	17,0±0,7	29,7 ± 3,8	28,5 ± 3,8	57,0	54,9	0,001	0,001*
								0,001	0,001**
								0,01	0,02***
12.	Pentoxifilin 200 + Algocalmin 200	20	16,4±0,9	24,5 ± 3,8	15,1 ± 2,8	45,7	28,2	0,001	0,001*
								0,001	NS**
								0,001	0,05***

Legenda : TRI = timpul de reacție inițial; TR = timpul de reacție, * = test "t" calculat versus TRI, ** =test "t" calculat versus placebo
*** =test "t" calculat versus tratamentul numai cu analgezicul respectiv; NS = nesemnificativ, *p* = probabilitatea

REZULTATE

După cum reiese din datele cuprinse în tabel, în experiența efectuată cu ser fiziologic, timpul de reacție s-a prelungit semnificativ (p sub 0,01) la 30, cât și la 60 de minute după tratament, corespunzând unui efect analgezic de 8,2%, respectiv 16,5 % produs de placebo.

Miofilinul în doza utilizată a produs prelungirea semnificativă (p sub 0,001) a timpului de reacție atât la 30 cât și la 60 de minute, corespunzător unui efect analgezic de 28,6%, respectiv de 30,1%.

Pentoxifilina în doza utilizată a avut efect mai slab decât miofilinul prelungind totuși semnificativ (p sub 0,001) timpul de reacție, corespunzând unui efect analgezic de 13,1% la 30 de minute, respectiv 19,6% la 60 de minute după tratament.

Modificările în raport cu efectul placebo sunt nesemnificative.

Mialginul în doza utilizată a produs un efect antinociceptiv de 16,4%, respectiv de 9,2%, modificările fiind nesemnificative în raport cu efectul placebo.

Asocierea mialginului cu miofilin a produs intensificarea marcată a efectului realizând un efect antinociceptiv de 53,5% la 30 de minute, statistic foarte semnificativ față de efectul placebo (p sub 0,001);la 60 de minute acest efect fiind de 57,3%.

Fortralul a prelungit semnificativ timpul de reacție corespunzător unui efect antinociceptiv de 15,9%, respectiv de 19,2%, modificările fiind nesemnificative față de placebo.

Asocierea fortralului cu miofilin prelungește timpul de reacție la 30 de minute în măsură puternic semnificativă în raport cu placebo (p sub 0,001), corespunzând unui efect antinociceptiv de 47,4%. Prelungirea timpului de reacție la 60 de minute corespunde unui efect antinociceptiv de 24,7% ce nu diferă semnificativ de efectul placebo.

Rezultate asemănătoare se observă și în urma asocierii fortralului cu pentoxifilină constatându-se un efect antinociceptiv de 47,3% la 30 minute după tratament, valori ce diferă semnificativ (p sub 0,001) în raport cu placebo. Efectul antinociceptiv (22,5%) consemnat la 60 de minute nu diferă semnificativ față de efectul placebo.

Algocalminul în doza utilizată a prelungit semnificativ (p sub 0,01) timpul de reacție la 30 de minute, respectiv la 60 de minute, corespunzător unui efect antinociceptiv de 26,5%, respectiv 21,5%, diferența față de placebo fiind statistic semnificativă (p sub 0,01) numai la 30 de minute după tratament.

Asocierea algocalminului cu miofilin a produs intensificarea marcată a efectului corespunzător unui efect antinociceptiv de 57,0% și respectiv 54,8%. Efectul asocierii este mult superior în raport cu placebo.

Asocierea algocalminului cu pentoxifilină a prelungit semnificativ (p sub 0,001) timpul de reacție , corespunzător unui efect antinociceptiv de 45,7%, respectiv de 28,2%, valori care sunt semnificativ superioare față de placebo numai la 30 de minute după administrare.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

În literatura de specialitate există date referitoare la o oarecare acțiune analgezică a cafeinei și mai ales la sinergismul manifestat cu analgezice propriu-zise. Mult mai puține relatări se referă la proprietăți asemănătoare ale teofilinei. Nu avem la dispoziție însă astfel de referiri la alți derivați de metilxantine, printre care pentoxifilina.

Experiențele cuprinse în lucrarea de față confirmă efectul antinociceptiv propriu al miofilinului și totodată pun în evidență că pentoxifilina are o activitate asemănătoare dar mult mai slabă, care nu se deosebește semnificativ față de analgezia indusă prin placebo.

Studiind interacțiunea celor două metilxantine cu unele opioide am constatat că ambele metilxantine influențează în mod sinergic efectul antinociceptiv al mialginului administrat într-o doză care a avut efect propriu ce nu depășea efectul placebo.

Efectul fortralului a fost de asemenea intensificat prin asociere cu metilxantine, îndeosebi cu pentoxifilina, sinergismul manifestându-se însă numai la 30 de minute după administrare.

Efectul antinociceptiv al algocalminului s-a intensificat de asemenea în măsură semnificativă în urma asocierii cu miofilinul respectiv pentoxifilina.

În ce privește mecanismul acțiunii antinociceptive al metilxantinelor, pe baza datelor din literatură se poate presupune rolul legării lor de receptorii purinergici (adenozinici) din neuroni deși participarea neurotransmisiei purinergice în nocicepție și modularea durerii este mult mai puțin cunoscută decât participarea sistemelor monoaminergice, serotoninergice. Ca alte posibilități pentru mecanismul de acțiune se poate invoca o eventuală eliberare de endorfine respectiv de noradrenalină în SNC de către metilxantinele studiate (Berkowits și colab.1976, Arnold și colab.1982). Aceste mecanisme pot fi amintite și în ce privește producerea sinergismului între metilxantine și opioide, cunoscut fiind faptul că în efectul antialgic al opioidelor intervine, printre altele modularea neurotransmisiei noradrenalinei în sistemul

nervos central. Sinergismul observat între metilxantine și metamizol poate avea la bază de asemenea o interacțiune centrală și anume influența neurotransmisiei purinergice și adrenergice asupra activității inhibitoare a metamizolului la nivelul sintezei prostaglandinelor prin blocarea enzimei ciclooxigenază.

Ca și aplicație practică, interacțiunea sinergică a celor două metilxantine studiate cu analgezicele opioide și cu algocalminul ni se pare utilă din punct de vedere terapeutic în tratamentul unor stări algice mai ales de natură vasculară.

BIBLIOGRAFIE

1 Arnaud MJ - *The pharmacology of caffeine.* Prog Drug Res 1987; 31:273 - 313

2 Berkowitz B, Spector S, Tarver J - *Release of norepinephrine in the central nervous system by theophylline and caffeine.* Eur J Pharmacol, 1970; 10:64 - 71

3 Daly J, Bruns R, Snyder S - *Adenosine receptors in the Central Nervous System: relationship to the central actions of methylxanthines.* LifeSci 1981; 28: 2083 - 2097

4 Delander G, Hopkins C - *Interdependence of spinal adenosinergic, serotoninergic and noradrenergic system mediating antinociception.* Neuropharmacollogy, 1987; 26:1791 -1794

5 Grotto M, Dikstein S, Sulman F - *Additive and augumentative sinergism between analgesic drugs.* Arch Int Pharmacodyn. 1965; 155: 365 - 372

6 Herrick - Davis K, Chippori S, Luttinger D, Ward S - *Evaluation of adenosine agonists as a potential analgesics.* Eur J Pharmacol 1989; 162:365 - 369

7 Malec D, Michalska E - *The effect of methylxanthines on morphine analgesia in mice and rats.* Pol J Pharmacol Pharm 1988; 40:223 - 232

8 Misra A, Pontani R, Vadlamani N - Potentiation of morphine analgesia by caffeine. Br J Pharmacol 1985; 84:789 - 791

9 Paalzow G, Paalzow L - *The effects of caffeine and theophylline on nociceptive stimulation in the rat,* Acta Pharmacol Toxicol, 1973; 32:22 - 32

10 Sawynok J, Sweeney M - *The role of purines in nociception.* Neuroscience. 1989, 32:557-569

11 Sawynok J, Sweeney M, White T - *Adenosine release may mediate spinal analgesia by morphine.* Trends Pharmacol Sci, 1989; 10:186 - 189

12 Sweeney M, White T, Sawynok J - *Involvement of adenosine in the spinal antinociceptive effects of morphine and noradrenaline.* J Pharmacol Exp Ther,1987; 243:657 - 665

UNIVERSITATEA MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ 1945 GEORGE EMIL PALADE

Dibenzilidén-ciklohexanon származékok polarográfiás görbéinek kinetikus jellege és mennyiségi értelmezése

Tőkés Béla[1], Sipos Emese[2]

Deşi este demult cunoscut faptul că la reducerea electrochimică a grupării carbonil, procesul complex de electrod poate îngloba şi deshidratarea anterioară transferului de electron, reacţie chimică ce-i conferă un caracter cinetic, asemenea fenomene sunt rareori semnalate şi studiate sistematic în literatura de specialitate. Raritatea manifestării acestui caracter se explică prin necesitatea îndeplinirii simultane a unor condiţii structurale chimice complexe, atât a celor legate de factorii electronici, cât şi a celor sterice. Autorii au demonstrat că, în cazul derivaţilor benzilidén-ciclohexanonei, reducerea polarografică a grupării carbonil este controlată de o etapă cinetică, fapt ce rezultă din probele "diagnostice" uzuale cum sunt dependenţa de temperatură a curentului limită, respectiv energia de activare (surprinzător de mare) a procesului de transport (16-20 kcal/mol). Au fost calculate constantele de echilibru şi constantele vitezei de hidratare ale compuşilor studiaţi. S-au interpretat efectele structurale ale substituenţilor asupra curentului cinetic. Concluziile rezultate pot fi extinse şi asupra reactivităţii chimice şi biologice a combinaţiilor carbonilice.

Cuvinte cheie: polarografie, derivaţi carbonilici, curenţi cinetici

Though it is long known that at the electrochemical reduction of the carbonyl group the complex electrod process may include a previous dehydration too before the electron transfer, that is a chemical reaction confering it a kinetic character, such phenomena are rarely described and studied in literature. The rarity of the manifestation of this character may be explained by the necessity of simultaneous fulfilment of some complex chemical structural - both electronic and steric - conditions. The authors demonstrated that in the case of benzylidene-cyclohexanone derivatives the polarographic reduction of the carbonyl group is controlled by a kinetic step, fact resulting from the common "diagnostic" tests such as the temperature dependence of the limiting current, and the activation energy (surprisingly great) of the transport process (16-20 kcal/mol). The equilibrirum constants and the hydration rate constants of the studied compounds were calculated. The substituent structural effects on the kinetic current were interpreted. The final conclusions may be extended upon the chemical and biological reactivity of the carbonylic compounds.

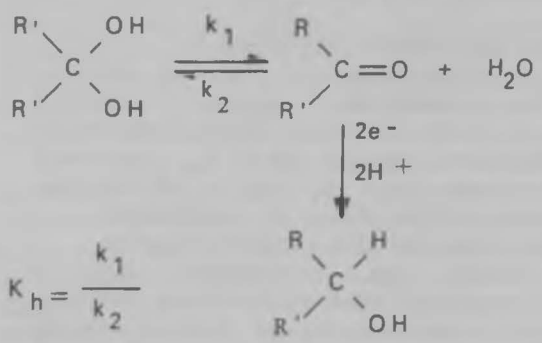
Key words: polarography, carbonyl derivatives, kinetic currents

A polarográfiás szempontból aktív, nagyszámú és változatos szerkezetű szerves vegyület közül a keton-származékok, mint a gyógyszergyártási technológiák kiinduló anyagai, közti- vagy végtermékei, meglepően gyakoriak.[1,2,3,4] Ezek közé tartoznak a ciklohexanon származékai is, amelyek kémiai szerkezete lehetővé teszi célszerű addiciós és kondenzációs reakciók elvégzését a karbonil-funkció, illetve a két α-metilén csoport részvételével.[5,6] A kémiai szerkezet és a biológiai hatás, illetve a kémiai szerkezet és a polarográfiás jellemzők között fennálló elvi összefüggések ismerete, amelyek érvényességét gazdag tényanyag is alátámasztja,[7,8,9,10,11,12] felveti az említett alapvegyület - főleg kondenzációs - származékai polarográfiás vizsgálatának fontosságát, mivel ezek a mérések jelentős mértékben gazdagíthatják a tanulmányozott vegyületek biológiai hatására vonatkozó ismereteinket, illetve lehetővé teszik változásainak előrelátását. Ismeretes, például, hogy az egyes ciklohexanon-származékok az epekiválasztásra hatnak, és az utóbbi évtizedekben ennek a vegyületosztálynak számos képviselőjét, közöttük dibenzilidén-származékokat is, vezettek be a gyógyászatba.[1,2,5,13]

Habár régóta ismeretes, hogy a karbonil-csoport elektrokémiai redukciója során a bonyolult elektród-folyamatban megjelenhet

[1]Fizikai Kémiai Tanszék, Marosvásárhely-i Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
[2]Gyógyszertechnológia Tanszék, Marosvásárhely-i Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
Szerkesztőségbe érkezett: 1998.06.23
Levélcím: Tőkés Béla, Fizikai Kémiai Tanszék, Marosvásárhelyi OGYE, Gh. Marinescu 38 szám

egy, az elektronátlépést megelőző dehidratációs szakasz is, amely az egész jelenségnek kinetikai jelleget ad:[4,14]



Hasonló folyamatokat a szakirodalom aránylag ritkán jelez, illetve részletes tárgyalásuk csaknem teljesen hiányzik. Ez avval is magyarázható, hogy a hidratációs-dehidratációs egyensúly beállításának összetett szerkezeti feltételei vannak.

Dolgozatunkban bebizonyítjuk, hogy a benzilidén-ciklohexanon-származékok esetén ezek a feltételek biztosítottak, és a karbonil-csoport polarográfiás redukcióját egy kémiai szakasz, a reakció-centrum dehidratációja ellenőrzi; ennek kinetikája határozza meg a depolarizátor bruttotranszportjának sebességét és jellegét.

KÍSÉRLETI RÉSZ

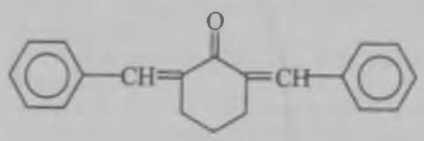
Anyagok és eszközök. A ciklohexanon-származékokat a Gyógyszerészeti Kar Szerves Kémia Tanszékén szintetizálták.[5] A többi vegyszer ismert (Chinoin, Merck) cégek p.a. terméke.

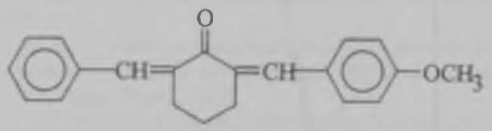
A méréseket LP-7e polarográffal, H-típusú termosztatálható cellában végeztük. Az áram-potenciál-görbéket TZ 213 S írószerkezet rajzolta ki. Az állandó hőmérsékletet (± 0,1°C) U-10 ultratermosztát biztosította. A féllépcső-potenciálokat telített kalomelelektródhoz (TKE) viszonyítva mértük.

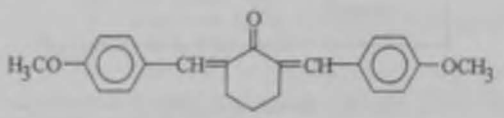
A mérés menete. A reakciósorozat tagjainak közös oldószereként 70 %-os etanol-víz keverék bizonyult a legmegfelelőbbnek. Ez ugyanis a lehető legkisebb alkoholtartalom, amely a legkevésbé oldódó depolarizátor oldatbavitelét is már lehetővé teszi, és ugyanakkor még jól kiértékelhető, csaknem ideális alakú polarográfiás lépcsők megjelenéséhez vezet. Alapoldatként 0,1 M ammónium-kloridot használtunk, az említett oldószerben.

EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

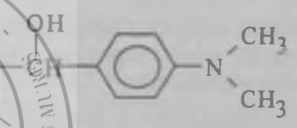
A vizsgált reakciósorozat tagjai az alábbiak:

I.


II.


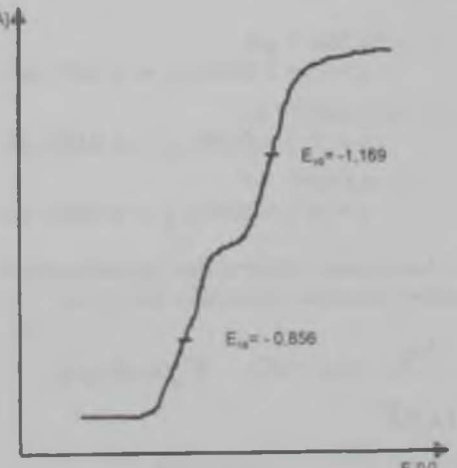
III.


Kiegészítőleg, összehasonlításképpen tanulmányoztuk a 2-(α-hidroxi-4-dimetilamino-benzil)-ciklohexanon polarográfiás viselkedését is:

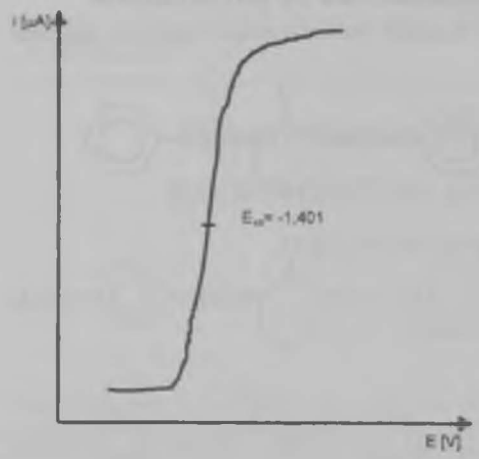
IV.


Ezek a vegyületek belátható szerkezeti okokból kátmyebben (kevésbé negatív katódos potenciálokon) redukálhatók, mint a ciklo-hexanon.

A kiválasztott munkakörülmények között az I, II, III vegyület két lépésben redukálódik (1. ábra), míg a IV. depolarizátor egyetlen



1 ábra. A dibenzilidén-ciklohexanon polarogramja. Alapoldat: 0,1 m NH_4Cl 75 %-os etanol-víz keverékoldószerben. C= 1 mM.



2 ábra. A 2-(a-hidroxi-4-dimetilamino-benzil)-ciklohexanon polarogramja. Alapoldat: 0,1 M NH_4Cl 75 %-os etanol-víz keverékoldószerben. C= 1 mM.

Elvégezve a polarográfiás kutatásban ismert "*diagnosztikai*" próbákat,[15] a következő válaszokhoz jutottunk (<c> = mM):

a) *a határáram koncentrációfüggése* (az I/1 és I/2 jelölések az adott vegyület első, illetve második lépcsőjére utalnak):

I/1: $\bar{i}_h = (0{,}848\pm0{,}038)c + (0{,}127\pm0{,}110)$ μA
n=7; r=0,995; s_o=±0,155 μA

I/2: $\bar{i}_h = 1{,}080\ c^{0{,}156}$ μA
n=7; r=0,987; s_o=±0,0,045 μA

IV: $\bar{i}_h = (6{,}58\pm0{,}24)c + (0{,}06\pm0{,}70)$ μA
n = 7; r = 0,997; s_o = ±0,98 μA

b) *a határáram függése a higanyoszlop nyomásától* (<h> =cm):

I/1: $\bar{i}_h = 58{,}08h^{1{,}19}$ μA
n = 7; r = 0,992; s_0 = ± 0,015 μA

I/2: $\bar{i}_h = 18{,}66h^{0{,}912}$ μA
n = 7; r = 0,995; s_0 = ± 0,028 μA

IV. $\bar{i}_h = 0{,}47h^{0{,}76}$
n = 6; r = 0,967; s_0 = ± 0,012 μA

c) *a határáram hőmérsékleti együtthatója és a transzport-folyamat aktiválási energiája:*

$$\frac{\Delta \bar{i}_h}{\bar{i}_h \Delta T} \cdot 100\ (\%K) \qquad E^*_{tr}\ (kcal/mol)$$

I/1	≈ 5	≈ 19,9± 2,9
I/2	≈ 4	≈ 16,8± 4,6
IV	≈ 1,5	≈ 4,7± 0,1

Az aktiválási energiákat az

$$\bar{i}_h = K \exp\left(-\frac{E^*_{tr}}{RT}\right)$$

összefüggés alapján számítottuk ki.[15]

A fellépcsőpotenciálok látszólag szokatlan módon viselkednek, egyetlen szokványos korrelációt sem teljesítenek. Például, a hőmérséklet növekedésével mindkét lépcső $E_{1/2}$ -potenciálja maximumon halad át, míg a depolarizátor koncentrációjától, illetve az ionerősségtől - a várakozással ellentétben - csaknem független.

Várható volt, természetesen, hogy a depolarizátorok kémiai szerkezetének változásai, azonos reakcióközpont (a karbonil-csoport) mellett, jól érzékelhetően tükröződjenek fellépcsőpotenciáljaikban is. Zuman[7] szerint:

$$\Delta E_{1/2} = P+M+S,$$

ahol P a poláros, M a mezomér és S a sztérikus szerkezeti hatásokat fejezi ki. Reakciósorozatunkban a fellépcsőpotenciálok szerkezettől való függése a következő táblázatba tömöríthető:

1. táblázat. Dibenzilidén-ciklohexanon-származékok fellépcsőpotenciáljai ($-E_{1/2}$ V, TKE) és eltolódásaik (mV) 0,1 M NH_4Cl 75%-os etanol-víz alapoldatban. C=1mM.

Lépcső	I	II	III	II-I	III-II
1	0,780	0,835	0,850	55	15
2	1,070	1,185	1,225	115	40

Az eltolódások nem additívek, a lineáris szabadenergia-összefüggések nem teljesülnek.

Az eddig felsorolt erdmények közvetlenül értékesíthetők a minőségi és mennyiségi műszeres analitikában. Azonban a bennük sűrített információmennyiség ennél lényegesen több, és támpontot ad a felvetett kérdés megoldásához.

Az Ilkovič-egyenletből az I-III vegyületek esetén számított összelektroncsere, lépcsőnként, jó közelítéssel 0,5 az elméletileg elvárható 2 helyett, a többi kísérleti adattal és a depolarizátorok kémiai szerkezetével összhangban, úgy értelmezhető, hogy a lépcsők két geometriai izomér redukciójából származnak, míg az elméletileg számított határáramig hiányzó kb.50% különbség polarográfiásan inaktív hidratált alakban van jelen az oldatban. A két alak között kialakuló egyensúly a felelős a határáram szokatlanul nagyfokú hőmérsékleti függéséért, illetve a transzportfolyamat szembeötlően nagy aktiválási energiájáért. Ezt a következtetést

alátámasztja a IV vegyület egylépcsős, kételektronos redukciója, amelynél az előbbi szerkezeti feltételek hiányoznak, sőt, a benzilgyökbe bevitt OH-csoport intramolekuláris hidrogénhíd-kötéssel gátolja a reakciócentrum hidratációját. Észrevehető, hogy ebben az esetben a hőmérsékleti együttható és az aktiválási energia a diffúziós transzportra jellemző értéksávba esik, sőt, valamivel kisebb.

A bemutatott mechanizmust tovább bonyolítja a depolarizátorok adszorbciója az elektród felületén az elektronátlépést megelőző szakaszban. Ezt a megállapítást alátámasztja a határáramnak a higanytartály magasságától való függése, beleértve a IV depolarizátort is, amelynél kinetikus hatás nem lép fel. A határáram és a féllépcsőpotenciál említett hőmérsékleti függései tükrözik a kétféle (kinetikus és adszorbciós) hatás közötti kompeticiót: előbb a kinetikus hatás a meghatározó, majd a hőmérséklet növekedésével a deszorbció kerül előtérbe.

Ilyen bonyolult elektrokémiai reakcióban, ahol még a hidratációfok is változik - el sem várható, hogy a szerkezeti hatások additive jelentkezzenek a féllépcsőpotenciálokban.

A hidratációs egyensúlyi állandó és a sebességállandó értékek közelítő kiszámítása Koutecky elmélete alapján végezhető el, az alábbi összefüggés segítségével:

$$\frac{\bar{i}_l}{\bar{i}_d - \bar{i}_l} = 0{,}81 \sqrt{K_h k_1 t_1}$$

Itt $\bar{i}_l$ a kísérleti (kinetikus) határáram, $\bar{i}_d$ pedig a feltételes diffúziós határáram, amelyet akkor észlelnének, ha a karbonilcsoport hidratációja nem lépne fel. Az elmondottakból következik, hogy az I esetén (t_1 = 3,0 s) $i_l/i_d \approx 0{,}5$, tehát $K_h \approx 1$M és $k_1 \approx 0{,}5\ M^{-1}s^{-1}$.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. A dibenzilidén-ciklohexánon-származékok alkoholos-vizes oldataiban a karbonil-csoport hidratált állapotban van. Ez meghatározza mind kémiai, mind pedig elektrokémiai viselkedését.

2. A polarográfiás paraméterekből kiszámíthatók a hidratáció egyensúlyi és kinetikai jellemzői.

3. A vizsgált vegyületcsoport polarográfiás viselkedéséből következtetni lehet az elektrokémiai reakció kémiai részfolyamatainak a mechanizmusára.

IRODALOM

1. Knoll J - *Gyógyszertan*. 1,2 k, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1990
2. *** Farmacopeea Română. ed a X-a, Editura Medicală, Bucureşti, 1993
3. Brezina M, Zuman P - *Die Polarographie in der Medizin, Biochimie und Pharmazie*. Akad. Verlag, Leipzig, 1956
4. Heyrovsky J, Kuta J - *Osnovy polarografii*. Mir, Moskva, 1965
5. Bencze I - *Sinteza şi studiul unor produşi de condenzare ai ciclohexanonei cu acţiune coleretică*. Lucrare de diplomă, IMF Târgu - Mureş, 1987
6. *** Organikum, Organisch-Chemisches Grundpraktikum. 3, Auflage, VEB, Berlin, 1964
7. Zuman P - *Substituent Effects in Organic Polarography*. Plenum Press, New York, 1967
8. Tőkés B - *Polarografia şi posibilităţile ei de aplicare în practica şi cercetarea farmaceutică*. Revista Medicală, Târgu - Mureş, 1973; 18:152-155
9. Simiti I, Schwartz I - *Structură chimică- activitate biologică*. Editura Dacia, Cluj, 1974
10. Simionovici M, Cărstea Al, Vlădescu C - *Cercetarea farmacologică şi prospectarea medicamentelor*. Editura Medicală, Bucureşti, 1983
11. Tichy M(ed) - *Quantitative Structure-Activity Relationschips*. Akad Kiadó, Budapest, 1976
12. Bodor N., Buchwald P - *Drug Targeting via Retrometabolic Approaches*. Pharmacol Ther, 1997:1-27
13. Sárosi Emese - *Polarografia compuşilor cu grupare carbonil şi a derivaţilor acestora. Derivaţi ai benzilidenciclohexanonei*. Lucrare de diplomă, IMF Târgu-Mureş, 1989
14. Mairanovsky SG - *Katalitichekie i kineticheskie volny v polyarografii*. Nauka, Moskva, 1966
15. Tőkés B - *Polarografia peroxizilor organici. Cercetări de structură şi mecanism*. Teză de doctorat, Universitatea "Babeş-Bolyai", Cluj, 1970

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE GEORGE EMIL PALADE TÂRGU MUREȘ

Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor. Principiile de bază ale prospectării bazate pe retrometabolism și livrare la țintă

Tőkés Béla

Progresele din ultimele decenii privind prospectarea medicamentelor au condus la schimbarea radicală a opticii cercetătorilor în acest domeniu. Principiile de bază și cele mai reprezentative rezultate obținute în cadrul acestei strategii au fost sintetizate cu ocazia primei Conferințe de Optimizare a Medicamentelor prin Retrometabolism (1st Drug Optimization via Retrometabolism Conference,Florida, 1997). Autorul, membru în Comitetul Internațional Consultativ de Organizare a Conferinței, prezintă ideile fundamentale ale acestei concepții (Retrometabolic Drug Design, RMDD) și metodologii noi, precum și direcțiile principale de îmbunătățire a indicelui terapeutic: concepția sistemelor chimice de livrare (Chemical Delivery Systems, CDS) și strategia medicamentelor moi (Soft Drugs, SD). Noua concepție combină relațiile cantitative clasice structură-activitate cu relațiile structură-metabolism.

Cuvinte cheie: prospectarea medicamentelor, retrometabolism, sisteme chimice de livrare, medicamente moi

The progress achieved in the past decades in drug design has changed radically the conception of the researchers in the field. The basic principles and the most significant results obtained by this strategy were synthesized at the 1st Drug Optimization via Retrometabolism Conference (Florida, 1997). The Author, member of the International Advisory Board of the Conference, summarizes the fundamental ideas of this new conception and methodology (Retrometabolic Drug Design, RMDD), as well as the main improvement directions of the therapeutic index of drugs: Chemical Delivery Systems approaches (CDS) and the Soft Drugs strategy (SD). This new conception combines the classic structure-activity relations (SAR) with the structure-metabolism realtions (SMR).

Key words: drug design, retrometabolism, chemical delivery systems, soft drugs.

Ideea prospectării medicamentelor pe baza relațiilor dintre structura chimică și activitatea biologică este relativ veche.[1] Doar de câteva decenii a îmbrăcat însă o nouă formă, matematică în special, începând cu cercetările lui Hansch care a introdus drept parametru - în afară de constantele σ ale lui Hammett - coeficientul de hidrofobicitate π.[2-5] Începând din anii 1980 se conturează și se impune din ce în ce mai mult și o altă concepție denumită *prospectarea medicamentelor bazată pe retrometabolism și livrare la țintă*, o abordare lansată în Center for Drug Discovery (University of Florida, USA) și inițiată de Nicholas Bodor.[6]

Acumularea rezultatelor și lărgirea ariei de aplicare a acestei strategii au condus la organizarea în anul 1997 a primei conferințe în acest domeniu (*1st Drug Optimization via Retrometabolism Conference*, Florida, USA), urmând ca - răspunzând la interesul neobișnuit de viu cu care a fost însoțită[7] - în 1999 să se organizeze cea de-a doua astfel de întâlnire a specialiștilor, cu un număr limitat (125 participanți) de invitați (*2nd Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference*, Florida,USA). Autorul acestor rânduri a fost invitat să facă parte din Comitetul Internațional Consultativ al celor două conferințe.

În cele ce urmează vom contura ideile de bază ale noii abordări.

Livrarea medicamentului la țintă, definită ca optimizarea indicelui terapeutic prin restrângerea activității farmacologice la un compartiment delimitat, este unul din cele mai importante scopuri ale cercetării farmaceutice.

Această definiție sumară privind realizarea unui răspuns farmacologic dorit într-un anumit compartiment, fără interacțiuni nedorite în alte compartimente, se distinge esențial de concepția

Disciplina de Chimie Fizică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 17.07.1998
Adresa pentru corespondență: Tőkés Béla, Disciplina de Chimie Fizică, UMF Târgu - Mureș, str. Gh Marinescu nr. 38

obișnuită asupra țintei biologice, după care ținta este un receptor specific medicamentului, iar obiectivul cercetării este îmbunătățirea livrării, afinității și fixării farmaconului față de acest receptor.

Dezvoltarea teoriei receptorilor a demonstrat că realizarea acestui deziderat nu este deloc simplă. În general, efectele toxice, nedorite ale compușilor biologic activi apar paralel cu activitatea dorită. Prin urmare, chiar dacă se obține un medicament eficient, indicele terapeutic (definit ca raportul dintre efectul secundar, toxic nedorit și activitatea dorită) rămâne practic constant. Recunoașterea acestui fapt a condus la ideea că pentru creșterea indicelui terapeutic în prospectarea medicamentelor mai trebuie introduse și alte considerente.

Literatura farmaceutică din ultimele două decenii este foarte bogată în publicații referitoare la livrarea la țintă. Thomlinson[8] a prezentat o abordare complexă incluzând atât patogeneza bolii, cât și parametrii de livrare cum ar fi caracteristicile compartimentului, retenția medicamentului în acest compartiment, durata efortului, susceptibilitatea țesutului țintă și distribuția farmaconului. Acest mod de abordare a problemei este deosebit de important deoarece în multe cazuri patogeneza a fost complet neglijată în prospectarea sistemului de livrare, ceea ce a pus sub semnul întrebării valabilitatea rezultatelor.

De asemenea, s-au făcut progrese deosebite și în privința clasificării livrării receptor - specifice a medicamentelor. O astfel de clasificare cuprinzătoare[15] distinge livrări la țintă ("targeting") de ordinele 1, 2 și 3. Livrarea de ordinul 1 se referă la distribuția medicamentului la organul sau țesutul țintă. Cea de ordinul 2 reprezintă livrarea selectivă a medicamentului la celula țintă (de ex. la celulele canceroase), iar livrarea de ordinul 3 indică eliberarea la o țintă intracelulară a medicamentului. Friend și Pangburn[16] au realizat o trecere în revistă exhaustivă a tuturor sistemelor de livrare a medicamentelor. După ei, sistemele de livrare la țintă se pot clasifica în precursori (prodrugs), sisteme transportoare (carrier) și pompe mecanice. Sistemele "carrier", la rândul lor, se pot grupa mai departe în sisteme de livrare macromoleculare, sisteme particulate și transportoare celulare.

Clasificarea cea mai rezonabilă a sistemelor de livrare la țintă a medicamentelor este bazată pe mecanism. Se pot distinge trei categorii majore ale acestor sisteme: fizice, biologice și chimice.

1. Sisteme fizice de livrare

În această clasă, livrarea controlată, la țintă, deci modificarea profilului de concentrație - distribuție al medicamentului se realizează cu ajutorul diverselor sisteme fizice.[11,16] Primele încercări în acest sens au avut drept obiectiv modificarea farmacocineticii medicamentului, livrarea fiind modificată fără afectarea esențială a specificității acestuia. Diferitele forme ale livrării fizice cum sunt folosirea polimerilor biodegradabili sau pompele osmotice, oferă o cale de realizare a unor concentrații cvasiconstante a medicamentului în sânge sau în țesutul țintă. Încercările bazate pe considerentul după care dacă un mecanism de livrare fizică este localizat la un anumit compartiment țintă se poate realiza o distribuție diferențiată în livrarea medicamentului și aplicate pentru eliberarea pilocarpinei în ochi dintr-un transportor polimer, respectiv a progesteronei dintr-un compus macromolecular administrat vaginal în scop contraceptiv, au dat rezultate sub așteptări.

2. Sisteme biologice de livrare

Această abordare pleacă de la recunoașterea posibilității de utilizare a anticorpilor monoclonali, ceea ce - în principiu - poate duce la un profil de livrare mult mai favorabil decât cea fizică.[17] Există însă o serie de probleme legate de distribuția în corp a unui sistem conjugat de anticorp - medicament. Câteva din ele sunt: modificarea potențială a specificității anticorpilor prin conjugarea lor cu una sau mai multe molecule de medicament; problema stoichiometriei, adică a cantității de medicament pe care o poate transporta anticorpul în mod efectiv; scindarea enzimatică în momentul optim a legăturii dintre anticorp și medicament. În multe cazuri, acest proces critic din urmă, adică producerea concentrației locale necesare a medicamentului activ, reprezintă problema majoră a eficienței abordării.

În cele două cazuri prezentate principiul activ este un farmacon cunoscut. Îmbunătățirile potențiale ale eficienței acestor sisteme, prin modificarea livrării medicamentului folosind diverse sisteme fizice sau biologice, sunt limitate. Selectarea farmaconului cunoscut a fost realizată în multe cazuri pe baza profilului farmacocinetic/ farmacodinamic cel mai favorabil, alegând în general pe cel cu durata de acțiune cea mai lungă. Optimizările de acest gen sunt îngreunate de necesitatea evitării vârfurilor prea înalte de concentrații. Rezultă că procesul de prospectare în vederea livrării eficiente la țintă a medicamentului și a creșterii indicelui terapeutic trebuie să se bazeze și pe alte considerente.

3. Livrarea la țintă prin abordare bazată pe prospectarea retrometabolică a medicamentelor.

Din informațiile generale și cunoștințele acumulate asupra metabolismului medicamentelor și sistemelor de enzime care produc aceste

transformări, rezultă fără echivoc că la prospectarea medicamentelor noi metabolismul lor trebuie luat în considerare.

Bodor[6] a propus combinarea abordărilor pentru prospectarea medicamentelor bazate pe relațiile clasice structură chimică - activitate biologică (*relații de activitate structurală*, SAR) cu relațiile structură - metabolism (*relații de metabolism structural*, SMR). Această combinare a fost denumită *abordare retrometabolică a prospectării de medicamente* (RMDD).

În esență, orice moleculă introdusă în organism va fi modificată enzimatic (metabolism). Aceste transformări chimico-enzimatice sunt determinate în fond de structura ei.

Caracteristicile structurale determină direct ce fel de enzimă va acționa asupra moleculei și ce unitate structurală va fi modificată. În timpul procesului enzimatic din corp, însoțit de modificări în structura chimică, se schimbă nu numai proprietățile fizico-chimice ale moleculei inițiale, dar și activitatea ei biologică. Frecvent, unii din metaboliți devin biologic mai activi sau capătă alte tipuri de activități farmacologice față de compusul original. Adesea, unele procese oxidative care produc epoxizi și radicali liberi conduc la intermediari de scurtă viață foarte reactivi, de regulă toxici. În afară de aceasta, formarea metaboliților cu un asemenea tip de activitate și comportare farmacologică modificată va afecta nefavorabil caracteristicile farmacologice așteptate.

Metabolismul medicamentului este, fără discuție, un component foarte important în cercetarea și prospectarea medicamentelor. În strategiile generale curente de prospectare acesta se ia în considerare prea târziu, într-o etapă mai avansată a cercetării. *Principiul de bază al prospectării medicamentului prin retrometabolism* (RMDD) este că metabolismul medicamentului trebuie luat în considerare într-o etapă foarte timpurie a prospectării pentru a se prevedea ulterior comportamentul farmaconului în organism. Noua entitate chimică, prospectată, va avea înglobată în structura sa moleculară specificitatea și selectivitatea farmaconului față de țintă. Strategia RMDD cuprinde două metode distincte în vederea îmbunătățirii indicelui terapeutic al medicamentului: realizarea unor *sisteme chimice de livrare (Chemical Delivery Systems,* CDS) și prospectarea de *medicamente moi (Soft Drugs*, SD).

Sistemele chimice de livrare sunt definite de Bodor și Brewster[18] drept combinații chimice biologic inactive produse prin sinteze chimice cu formare de legături covalente între medicament (D) și molecule "carrier" (transportor) prospectate special sau alte grupări. Cel puțin o legătură chimică trebuie ruptă pentru eliberarea componentului activ (D). Eliberarea lui D din CDS se realizează enzimatic. În acest mod, există două componente de bază pentru livrarea chimico-enzimatică a unui medicament sau pentru un sistem de livrare la țintă. Sunt însă excluse din această definiție "profarmaconii". Sistemele chimice de livrare se referă la un derivat chimic inactiv al medicamentului asupra căruia trebuie efectuate una sau mai multe modificări chimice pentru a genera un compus inactiv cu caracteristici de livrare impuse. Agenții de modificare sunt în general comparabili la mărime ca molecula derivatizată sau mai mici.

Modificările chimice aplicate au în general două scopuri. Unul este livrarea la țintă, celălalt are în vedere optimizarea proprietăților moleculare privind procesele de distribuție, eliminare și activare. Cea mai importantă grupare introdusă este trasorul organotrop (T), funcție care răspunde pentru livrarea, specificitatea și retenția față de țintă. Noțiunea de trasor organotrop o înlocuiește pe cea de "carrier" folosită anterior, pentru a evita confuziile privind sistemele chimice de livrare. Gruparea T reprezintă o clasă generală de grupări modificatoare care include funcții care produc livrarea la țintă prin modificarea proprietăților moleculare ale întregii molecule, ca un rezultat al unor conversii enzimatice, dar mai înglobează și grupări farmacofore care vor fi convertite enzimatic în funcții active. În acest mod, distincția între T și "carrier" devine clară. Unitatea "carrier" este o funcție, o moleculă sau o macromoleculă care transportă molecula de medicament la țința dorită. Noțiunea de "carrier" se asociază cu un transport specific sau cu o interacțiune cu receptorul, în timp ce gruparea T indică mai mult tendința și rezultatul procesului, adică concentrarea medicamentului la locul de acțiune, pe cale chimico-enzimatică.

În afară de gruparea T, frecvent sunt introduse în medicament și alte funcții, numite "funcții protectoare" (F) care servesc drept modificatoare de lipofilie sau protectoare ale unor grupări funcționale din molecula de medicament. Astfel, un CDS se poate defini ca un medicament modificat cu un T și cu atâtea funcții F câte sunt necesare. Acest mod de clasificare distinge și profarmaconii clasici de CDS, profarmaconii conținând în general una sau mai multe funcții F, adică ei sunt derivatizați în vederea înlesnirii livrării generale și conferării unor proprietăți farmacologice modificate, dar nu conțin funcții T.

Cealaltă clasă a RMDD, net diferită de CDS, cea a "medicamentelor moi", poate fi considerată ca o abordare specială a livrării medicamentului la țintă. Acest concept și primele lui aplicații au fost introduse pentru prima oară în 1980[19-21] și

revăzute apoi de mai multe ori. La sesiunea specială a IUPAC-IUPHAR (1981), conceptul de prospectare prin SD a fost prezentat și dezbătut în comparație cu conceptul de prospectare a medicamentelor cu metabolism zero (medicamente dure, hard drugs, HD) al lui Ariens.[22] Această dezbatere publică a contribuit dramatic la acceptarea și utilizarea crescândă a concepției de includere a metabolismului medicamentelor în prospectarea de medicamente moi. O trăsătură comună dintre SD și CDS este că amândouă sunt bazate pe modificări chimice strategice ale unei molecule de bază (cap de serie) și pe conversii enzimatice în vederea îndeplinirii rolului lor terapeutic de livrare a medicamentului la țintă.[23] Diferența principală constă însă în faptul că în timp ce CDS este inactiv și necesită reacții enzimatice secvențiale pentru livrarea la țintă sau/și activare, SD este un agent biologic activ, urmând să fie dezactivat într-un mod previzibil și controlabil după ce și-a îndeplinit rolul său terapeutic de trasor organotrop.[19,20,24] În general, medicamentele moi se comportă foarte diferit față de farmaconii tradiționali (Figura1). Medicamentele parcurg mai multe etape metabolice complexe până la metaboliții analogi M_1...M_n și intermediarii reactivi. Esențial este că aceste sisteme simplificâ, într-un mod prevăzut în prospectare, profilul de transformare - distribuție - activitate față de cel caracteristic medicamentului de bază. Medicamentele moi sunt active și, prin urmare, ele vor produce acțiunea farmacologică dorită la locul de aplicare, dar ele vor fi dezactivate metabolitic printr-un proces enzimatic prevăzut într-o singură etapă, formându-se specia inactivă (M_i). Tocmai această proprietate poate fi folosită apoi la înlesnirea livrării medicamentului la țintă. Atunci când SD se aplică la locul de acțiune ales, extern sau intern, el produce efectul farmacologic local dar, cum este distribuit de la acest loc, se dezactivează după un mod programat prin structura lui, prevenindu-se astfel efectele secundare nedorite în alte compartimente ale corpului. În timp ce SD, în virtutea afinității lui, poate interacționa cu receptorii din compartimentul țintă, din cauza metabolizării el nu poate activa aceeași specie de receptori în alte părți ale corpului. Pe baza abordării medicamentelor moi pot fi generate diferențe foarte semnificative în distribuția medicamentului considerat, prin impunerea retroactivă, prin prospectare, a unui metabolism avantajos. Această caracteristică este evident opusă față de cea a CDS, la care concentrațiile locale sunt produse prin conversia enzimatică secvențială a acestor sisteme în compartimentul dorit. În cazul extrem, ideal, CDS poate fi transformat în medicament numai la locul de acțiune dorit și în nici un alt compartiment al

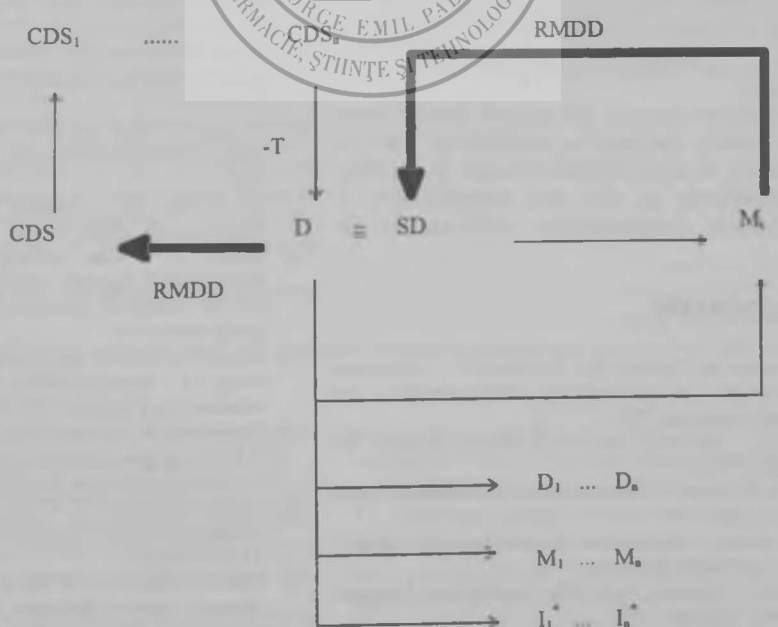


Figura 1. Schema generală RMDD incluzând prospectarea prin CDS și SD Notații: D - medicament; Mi - metaboliți inactivi; D_1..D_n - metaboliți analogi; M_1...M_n - alți metaboliți; I_1^* ..... I_n^* - intermediari potențial reactivi; CDS_1...CDS_n - metaboliți ai CDS inițial, formați în urma conversiei metabolice secvențiale în care sunt îndepărtate funcțiile modificatoare F și gruparea T

organismului, în timp ce la SD medicamentul va fi prezent unde a fost introdus (locul de acțiune), dar va lipsi complet în restul corpului din cauza dezactivării enzimatice selective în toate celelalte compartimente.

Trebuie menționat și un alt aspect. Copleșiți de ideea fascinantă a prospectării unor modele moleculare tridimensionale, adecvate anumitor receptori, chimiștii farmaciști uită frecvent că înainte de a atinge orice țintă programată, molecula farmaconului trebuie să învingă mai multe obstacole: ea trebuie nu numai să ocolească (by-pass) anumite celule, membrane, enzime de metabolizare, dar mai trebuie să răspundă și la o serie de cerințe de solubilitate, stabilitate, repartiție, distribuție ș.a. Nu este de mirare deci că, după un început mult întârziat - în cea de-a doua jumătate a acestui secol - coeficientul de repartiție (în special între n-octanol și apă, lg $P_{o/a}$) a devenit unul din cei mai adecvați parametri în chimia medicală. Chiar și parametrii moleculari mai puțin spectaculoși cum sunt volumul molecular, aria suprafeței moleculei, momentul dipolar și polarizabilitatea electronică pot fi importanți ochilor experimentați, reducând semnificativ ponderea eșecurilor survenite în cazul studiilor exclusiv biologice sau chimice atunci când se trece de la cercetările efectuate "in vitro" la aplicații "in vivo".[25-27] Rezultă că și aceste considerente fizico-chimice, la fel ca și cele de metabolism trebuie să facă parte din prospectarea noilor medicamente numită RMDD. În ultimii ani, această strategie a progresat vertiginos și datorită introducerii și dezvoltării metodelor computerizate în prospectare.

În următoarele note ale acestei lucrări vom prezenta detaliat principiile abordărilor CDS și SD, respectiv ale prospectării asistate de calculator, exemplificate cu cele mai semnificative și convingătoatre medicamente verificate și în practică.

BIBLIOGRAFIE

1. Simionovici M, Cârstea Al, Vladescu C - *Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor.* Ed Medicală, București, 1983
2. Simon Z - *Biochimie cuantică și interații specifice*, Ed Științifică, Cluj,1973
3. Simiti I, Schwartz I - *Structură chimică-actvitate biologică.* Ed Dacia,Cluj, 1974
4. Tichy Milon - *Quantitative structure - activity relationships.* Akad Kiadó, Budapest, 1976
5. Motoc I - *Structura moleculelor și activitatea biologică*, Ed Facla, Timișoara, 1980
6. Bodor N, Buchwald P - *Drug targeting via retrometabolic approaches Pharmacol* Ther, 1997, 76:1-27

7**. 1st Drug Optimization via Retrometabolism Conference. Abstract of Lectures. Center for Drug Discovery, Florida, 1997

8. Tomlinson E - *Theory and practice of site-specific drug delivery.* Adv Drug Del Rev, 1987; 1:87-164
9. Widder KJ, Senyei AE, Rannes DF - *Magnetically responsive microspheres and other carriers for the biophysical targeting of antitumor agents* Adv Pharmacol Chemother, 1979; 16:213-271
10. Poste G, Kirsh R, Koestler T - *The challenge of liposome targeting in vivo.* In: Liposome Technology, Vol III, CRC Press, Boca Raton, 1984:1-28
11. Poznansky MS, Juliano MS - *Biological approaches to the controlled delivery of drugs: a critical review* Pharmacol Rev, 1984; 36:277-287
12. Gardner CR - *Potential and limitations of drug targeting: on overview.* Biomaterials, 1985; 6:153-160
13. Tomlinson E, Davies SS - *Site - Specific drug delivery: Cell Biology, Medical and Pharmaceutical Aspects.* John Wiley and Sons, New York, 1987
14. Ranade VV - *Drug delivery systems I. Site - specific drug delivery using liposomes as carriers* J Chim Pharmacol, 1989; 29:685-694
15. Mejer DKF, Jansen RW, Molema G - *Drug targeting systems for antiviral agents: options and limitations.* Antiviral Res., 1992, 18: 215 - 258.
16. Friend DR, Pangburn S - *Site - specific drug delivery.* Med Res Rev, 1987; 7:53-106
17. Ihler GM, Glenn RH, Schunke FW - *Enzyme loading of erythrocytes.* Proc Natl Acad Sci USA, 1983; 70:2663-2666
18. Bodor N, Brewster ME - *Chemical delivery systems.* In: Juliano R (ed): Handbook of Experimental Pharmacology, Targeted Drug Delivery. Vol 100, Springer-Verlag, Berlin/ Heidelberg, 1991:231-284
19. Bodor N, Kaminski JJ, Selte S - *Soft drugs. 1. labile quaternary ammonium salts as soft antimicrobials.* J Med Chem., 1980; 23:469-474
20. Bodor N, Kaminski JJ - *Soft drugs. 2. soft alkylating compounds as potential antitumor agents* J Med Chem, 1980; 23:566-569
21. Bodor N, Woods R, Raper C et al - Soft drugs. *3. A new class of anticholinergic agents* J Med Chem, 1980; 23:474-480
22. De Winter ML - *Strategy in drug research.* Trends Pharmacol Sci, 1982:132-134
23. Bodor N - *New methods of drug targeting.* In: Mechoulam R, Agranat (ed): Trends in Medicinal Chemistry '90 Blackwell Scientific Publications. Oxford, England, 1992:35-44
24. Bodor N, Sloan K, Little R, Selk S, Caldwell L - *Soft drugs. 4.3 - spirothiazolidines of hydrocortione and its derivatives.* Int J Pharm, 1982; 10:307-321
25. Dewar M, JS, Zoebisch E G, Healy EF, Stewart JJP - *AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model.* J Am Chem Soc, 1985; 107:3902-3909
26. Bodor N, Gabanyi Z, Wong CK - *A new method for the estimation of partition coefficient*, J Am Chem Soc, 1989; 111:3783-3786
27. Bodor N, Buchwald P - *Molecular size based approach to estimate partition properties for organic solutes.* J Phys Chem, 1997; B101:3404-3412

Utilizarea unui preparat vegetal în tratamentul antiinflamator al parodontopatiilor marginale cronice

Dan Virginia[1], Alexandru Monea[1], Mihály Péter[2]

Cercetările fundamentale din ultimii 30 de ani au stabilit incontestabil că placa microbiană ce se acumulează la interfața dinte - gingie reprezintă cauza majoră a inflamației gingivale care ulterior se poate transforma în parodontită marginală. Studiile intreprinse de numeroși cercetători (LOE, 1970; SYED și LOESCHE, 1978) au demonstrat că o anumită cantitate de microorganisme acumulată este compatibilă cu sănătatea gingiei. Când această cantitate este depășită de 2 - 3 ori, apare inflamația gingivală. Din considerentele enunțate rezidă necesitatea ca prin mijloacele de combatere a plăcii bacteriene (mecanice sau chimice) să realizăm scăderea microflorei de la nivelul interfeței gingiei la un nivel compatibil cu starea de sănătate a acesteia. Scopul lucrării a constat în urmărirea eficacității unui preparat vegetal de Polifenolat de Zinc de Morus sp. - testat în prealabil în vitro - în tratamentul gingivitelor și parodontitelor marginale cronice superficiale. Preparatul vegetal sub formă de gel a fost aplicat în șanțul gingival sau pungile gingivale la un număr de 15 pacienți ce prezentau gingivite sau parodontite marginale cronice superficiale, după ce în prealabil li s-a efectuat tratamentul preliminar ce a constat în igienizarea profesională și instruirea în combaterea acumulării de placă microbiană. Statusul parodontal înainte și după tratament a fost evaluat cu ajutorul indicelui de placă, a indicelui gingival și a celui de sângerare a papilei interdentare. Pentru a conferi o obiectivitate mai mare aprecierii eficacității extractului vegetal, au fost recoltate probe microbiologice concomitente. Rezultatele au demonstrat acțiunea favorabilă asupra sângerării gingivale, a diminuării secreției din pungă și a celorlalte semne de inflamație gingivală.

Cuvinte cheie: parodontopatii marginale, polifenolat de zinc

Fundamental research in the last three decades has demonstrated that gingival plaque is the main cause for gingivitis and periodontal disease. However, a certain amount of microorganisms is compatible with gingival health (LOE, 1970; SYED and LOESCHE, 1978) and only if this amount is exceded 2 to 3 times, gingival inflammation will occur. Therefore, the aim of all plaque control procedures should be the reduction of bacteria to a level which allows the gingiva to remain healthy. The purpose of this study was to asses the efficiency of zinc polyphenol, as a plant compound obtained from Morus specia, in the treatment of gingivitis and chronic superficial periodontitis. The agent, in the form of a gel, was placed into the sulci or into the gingival pockets of 15 patients with gingivitis or chronic superficial periodontitis but only after they have been subjected to a thorough profesional prophylaxis and instructed in optimal mechanical plaque control. The following indexes have been registered before and after the treatment: Plaque Index, Gingival Index and Papilla Bleeding Index. For more impartiality, microbiologic samples have been collected and analysed. The results indicate a reduction of gingival bleeding and other sings of gingival inflammation.

Key words: periodontal disease, zinc polyphenol

Cu toate controversele existente încă referitoare la ipoteza „ specificității " sau „ nespecificității " microorganismelor din placa dentară microbiană ce declanșează afecțiunea (Theliade - 1986), metodele de tratament includ obligatoriu scăderea patogenității acestui factor cauzal paralel cu favorizarea retrocedării modificărilor fiziopatologice ce caracterizează inflamația din aparatul de susținere al dintelui. În tratarea acestor afecțiuni s-au preconizat o serie de mijloace medicamentoase, începând cu antisepticele obișnuite, chimioterapice, antibiotice, corticoizi și enzime, (Kornman & Karl (1982), Quirynen M și colab. (1990), Gordon & Walker (1993), Greenstein G (1993), Hanioka și colab. (1994), Uthaiwan Kanchanakamol și colab (1995)),[6,11,3,4,5,12] tratamente care de multe ori nu au acționat favorabil.

[1]Clinica de Odontologie și Parodontologie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
[2]Disciplina de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție 02.06.1998
Adresa pentru corespondență: Dan Virginia, Clinica de Odontologie și Parodontologie I, UMF. Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

Tratamentul trebuie să urmărească stimularea mecanismelor de refacere a țesuturilor lezate, proces vital, dinamic, influențat de o serie de factori exogeni și endogeni. În acest scop mijloacele terapeutice trebuie să nu lezeze țesuturile vitale ale mucoasei tratate.[7]

Din categoria acestor mijloace biologice de tratament face parte utilizarea preparatelor vegetale, ținând cont de faptul că plantele și produsele lor au constituit din cele mai vechi timpuri singurele medicamente utilizate în terapia diferitelor afecțiuni generale și stomatologice.

În stomatologie au fost utilizate clorofila - componentă a pastelor de dinți, apelor de gură - pentru efectul bacteriostatic, cicatrizant și dezodorant, azulenul - produs aromatic extras din mușețel, utilizat mult în tratamentul gingivitelor și stomatitelor.

În dorința lărgirii arsenalului terapeutic cu noi extrase vegetale, colectivul Facultății de Farmacie Cluj - Napoca (Viorica Hodișan și Suciu Gh)[10] a preconizat și sintetizat o serie de preparate vegetale utilizate în stomatologie pentru efectul lor antimicrobian, cicatrizant. Dintre acestea amintim: Aftogeranilul, Parodontolul, apa de gură, pasta cicatrizantă, soluția pentru lărgirea șanțului parodontal.

Gafar M și colab. (1989)[2] au studiat atât clinic, cât și microbiologic produsele complexe originale pe bază de propolis.

Din această cercetare rezultă că aceste preparate nu dau reacții secundare, au acțiune antimicrobiană și antimicotică în special asupra Candidei albicans.

În consecință, aceste produse reprezintă un adjuvant prețios al terapiei parodontale, în special în forma sa inflamatorie, prin efectele antimicrobiene, antimicotice, antiinflamatorii și cicatrizante.

S-au mai preconizat și experimentat și alte formule medicamentoase. Astfel, preparatele obținute pe bază de extract fluid și tinctură din Ocinum Bazilicum - busuioc, Symphylum Officinalis L. - tătănească și-au dovedit eficiența antiinflamatorie în parodontopatiile cronice marginale, în stomatitele eritematoase și stomatitele ulcero - necrotice.

Colectivul Facultății de Farmacie și Stomatologie din Târgu - Mureș (Mărioara Monea și Monea Alexandru (1992)[1,8]) a testat prin studii experimentale și clinice efectul antibacterian al Polifenolatului de Zinc de Filipendula Ulmaria, pentru posibilitatea folosirii lui ca medicament antiinflamator în parodontopatiile marginale cronice.

Rezultatele acestui studiu au indicat că Polifenolatul de Zinc de Filipendula Ulmaria inhibă aproape în toate cazurile dezvoltarea bacteriilor din placa dentară microbiană și din acest considerent poate fi folosit ca adjuvant la tratamentul convențional.

Angela Pop și Viorica Hodișan (1996)[10] au testat valoarea clinică a două preparate realizate pe bază de extract de flori de tei - Tiliae Flos. Rezultatele tratamentului mai multor afecțiuni inflamatorii ale mucoasei bucale: gingivita marginală, stomatita eritematoasă, afte cronice bucale și stomatita ulcero-necrotică au dovedit efectul antiinflamator, de scurtare a perioadei de stimulare a fenomenului de cicatrizare și vindecare fără recidive a acestor preparate.

Lipsa de toxicitate, de fenomene secundare, accesibilitatea largă în aplicarea locală, fac posibilă aplicarea preparatelor vegetale cu bune rezultate clinice și la tratamentul ambulatoriu.

Pornind de la aceste rezultate, în ideea utilizării unor medicamente biologice, fără efecte toxice sau reacții adverse, medicamente care să stimuleze potențialul biologic de vindecare a parodonțiului marginal concomitent cu efectul antibacterian și antifungic, lucrarea de față și-a propus să stabilească valoarea terapeutică a Polifenolatului de Zinc de Morus sp. - extract vegetal neutilizat până în prezent în tratamentul parodontopatiilor marginale cronice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Investigațiile noastre clinice s-au limitat la un număr de 15 pacienți parodontopați selecționați în serviciul de parodontologie al Clinicii de Odontologie și Parodontologie din Târgu - Mureș. În selectarea pacienților nu ne-am ghidat după factorul sex sau vârstă, ci am luat în considerare forma clinică de parodontopatie: gingivita marginală sau parodontita marginală cronică superficială (Figura 1).

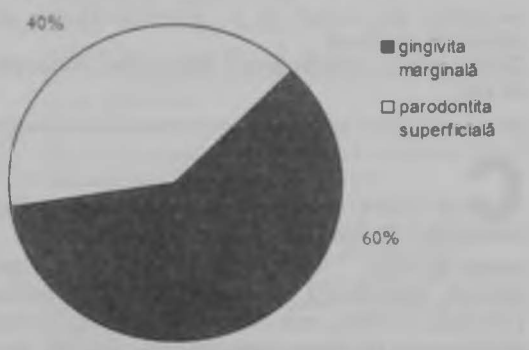


Figura 1. Incidența îmbolnăvirilor parodontale la lotul de pacienți parodontopați examinați

Am exclus din investigație formele acutizate, unde în mod incontestabil se impune folosirea unei medicații antiinflamatorii pentru jugularea fenomenelor acute.

Subiecților investigați li s-a apreciat inițial statusul parodontal folosind indici de circulație mondială:

- indicele gingival (Löe & Sillnes, 1968)
- indicele de placă (Sillnes & Löe, 1968)
- indicele de sângerare al papilei (PBI), paralel cu consemnarea prezenței sau absenței secrețiilor, a pungilor adevărate sau false.

Toți acești indici s-au înregistrat pe o foaie de observație codificată, la început de tratament și apoi după efectuarea igienizării, după aplicarea locală a Polifenolatului de Zinc de Morus sp. pentru evaluarea rezultatelor și analizarea statistică a lor. De asemenea, la fiecare pacient s-au efectuat recoltări de placă dentară la început de tratament de pe suprafețele vestibulare și linguale ale dinților. După igienizare și aplicarea pastei semifluide de Polifenolat de Zinc s-au efectuat recoltări din șanțul gingival sau din pungile false pentru determinarea cantitativă și calitativă - în funcție de posibilități - a unor specii microbiene din ecosistemul plăcii dentare microbiene al zonelor enumerate.

Cu ajutorul unor microtampoane sterile s-au efectuat 2 frotiuri, unul pentru colorația Gram iar celălalt pentru colorația Giemsa. Cu un alt tampon am făcut însămânțări prin metoda epuizării pe suprafața mediului geloză sânge. Al patrulea tampon (cu care s-au făcut recoltări) a fost introdus în întregime într-o eprubetă conținând mediul VF, în prealabil regenerat, obținut de la Institutul „ Dr. I Cantacuzino".

După însămânțare, deasupra bulionului VF s-a depus un strat de parafină sterilă topită, având o grosime de 4 - 5 mm.

Mediile însămânțate (geloză sânge, bulionul VF) au fost incubate în termostat la 37° C timp de 24 ore pentru geloză sânge și 48-72 ore pentru bulionul VF.

În continuare s-a recurs la identificarea germenilor crescuți.

În cazul florei aerobe, majoritatea tulpinilor au fost identificate până la specie, iar în cazul florei anaerobe, condițiile actuale n-au permis decât încadrarea în gen. Frotiurile colorate după metoda Gram și Giemsa au fost evaluate după metoda descrisă de Peter M și colab. (1982).[9]

După îndepărtarea factorilor de microiritație și instruirea pacienților în combaterea acumulării de placă dentară prin mijloace mecanice am recurs la administrarea Polifenolatului de Zinc, produs ce se prezintă sub formă de gel semifluid, substanța având ca vehicul metilceluloză mucilag 5%.

Preparatul a fost introdus în fiole speciale și aplicat în șanțurile gingivale și pungile parodontale cu ajutorul seringii speciale Carpule.

Menținerea substanței în contact îndelungat cu țesuturile din jurul dinților a fost realizată prin acoperirea regiunii cu pansament parodontal.

S-au executat în medie 5-7 ședințe de tratament la interval de 2 - 3 zile.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

I. Rezultatele clinice s-au apreciat după evoluția subiectivă și obiectivă a leziunii parodontale tratate. Subiectiv s-a constatat diminuarea durerii, a senzației de tensiune, prurit gingival și jenă la masticație până la dispariția în totalitate a simptomatologiei. Obiectiv s-a remarcat amendarea sau dispariția semnelor de inflamație parodontală: dispare edemul inflamator, se ameliorează culoarea parodonțiului de înveliș, diminuează sau dispare sângerarea la palpare (Figurile 2-10). Ameliorarea

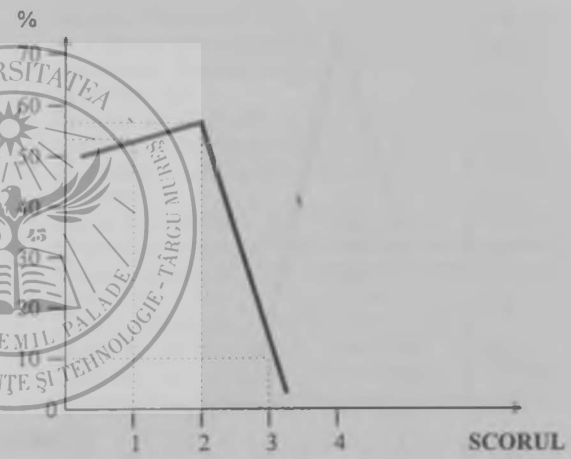


Figura 2. Reprezentarea grafică a indicelui de placă (Sillnes & Löe) înainte de igienizare

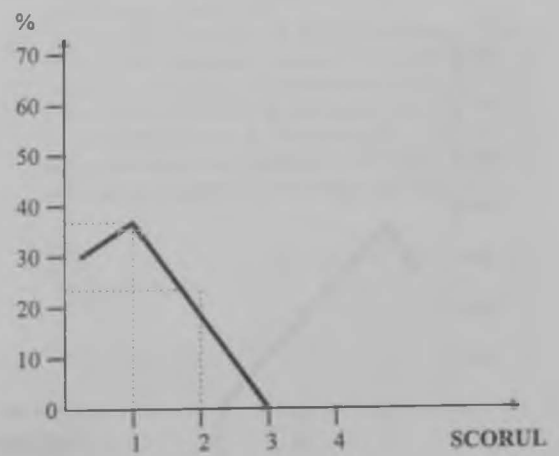


Figura 3. Reprezentarea grafică a indicelui de placă (Sillnes & Löe) după igienizare

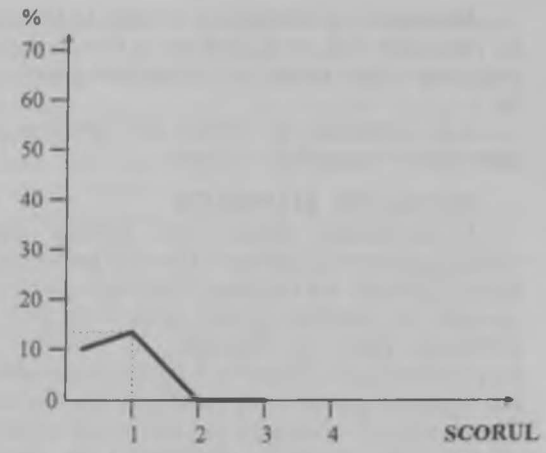


Figura 4. Reprezentarea grafică a indicelui de placă (Sillnes & Löe) după aplicarea Polifenolatului de Zinc de Morus sp.

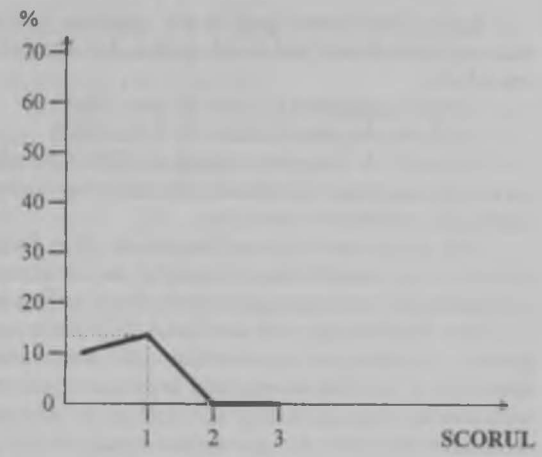


Figura 7. Reprezentarea grafică a indicelui gingival (Sillnes & Löe) după aplicarea Polifenolatului de Zinc de Morus sp.

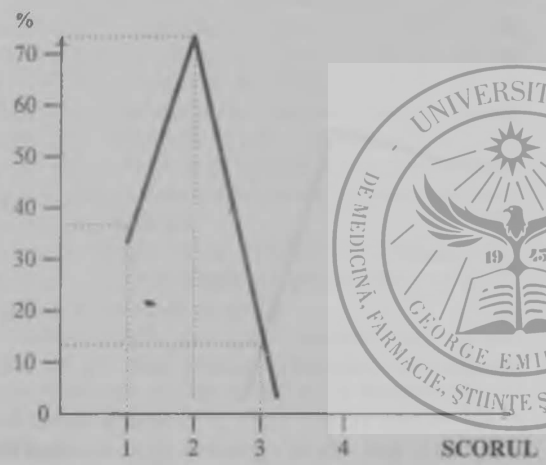


Figura 5. Reprezentarea grafică a indicelui gingival (Sillnes & Löe) înainte de igienizare

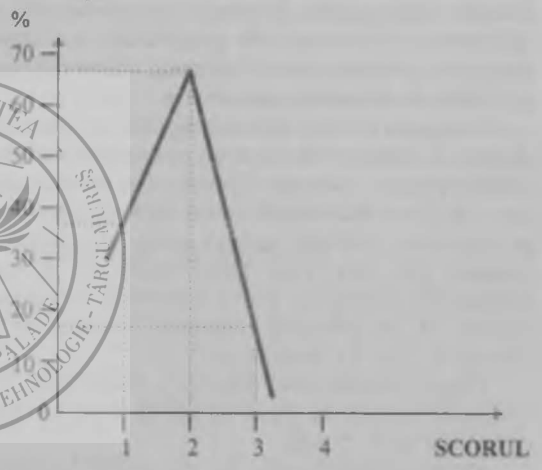


Figura 8. Reprezentarea grafică a probei de sângerare la palpare cu sonda înainte de igienizare

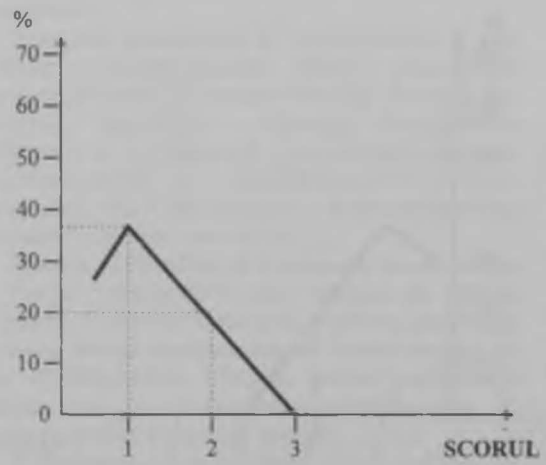


Figura 6. Reprezentarea grafică a indicelui gingival (Sillnes & Löe) după igienizare

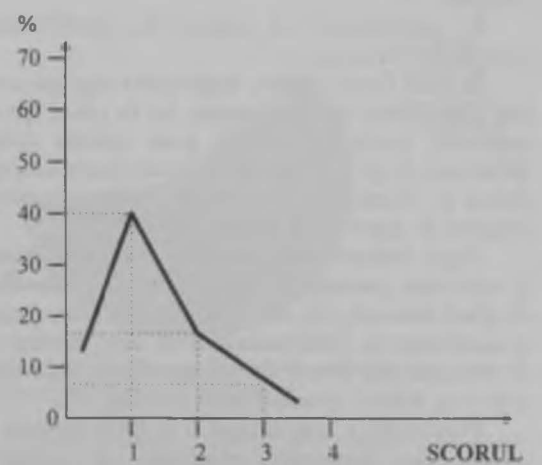


Figura 9. Reprezentarea grafică a probei de sângerare la palpare cu sonda după igienizare

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ GEORGE EMIL PALADE 19 25

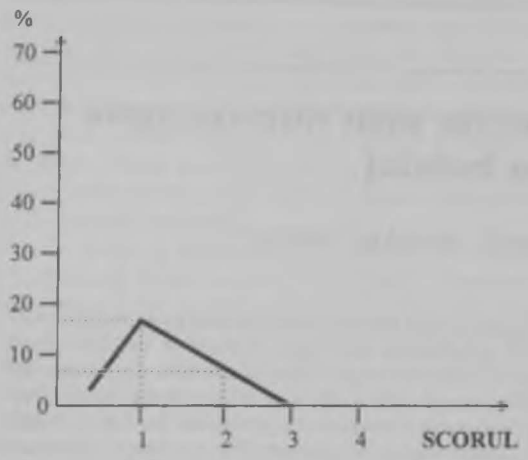


Figura 10. Reprezentarea grafică a probei de sângerare la palpare cu sonda după aplicarea Polifenolatului de Zinc de Morus sp.

condiției parodonțiului se datorează acțiunii antimicrobiene specifice a Polifenolatului de Zinc asupra florei din placa dentară microbiană.

II. Studiul microbiologic a stabilit că extractul are proprietăți inhibitorii asupra tulpinilor de streptococ, stafilococ, neisserii, genurilor: Peptostreptococcus, Bacteroides, Veillonella, Fusobacterium, Actinomyces, Borrelia, Clostridium, Bacillus, Treponema, Eubacterium, Entamoeba.

CONCLUZII

Tratamentul afecțiunilor inflamatorii urmărește combaterea infecției și stimularea mecanismelor de refacere a țesuturilor lezate.

Testarea clinică a dovedit eficiența terapeutică a Polifenolatului de Zinc de Morus sp. în tratamentul gingivitelor și parodontitelor marginale cronice superficiale.

Eficiența preparatului se datorează faptului că în compoziția Polifenolatului de Zinc intră numai compușii vegetali cu structură polifenolică ce au efect antibacterian, dar nu este exclusă nici participarea ionului de Zn^{2+} la acest efect, cunoscut fiind faptul că unele săruri de zinc (clorura, sulfatul) se folosesc în terapie pentru efectul antiseptic și astringent.

Lipsa de toxicitate și accesibilitatea largă în aplicarea locală fără probleme tehnice deosebite fac posibilă aplicarea Polifenolului de Zinc de Morus sp. cu bune rezultate clinice în tratamentul ambulatoriu.

BIBLIOGRAFIE

1 Csedő C, Monea Al, Marioara Monea, Fülöp L - *Posibilități de utilizare a Ulmaria - Polifenolatului de Zinc în stomatologie*, Sesiunea științifică de comunicări la a XXX-a aniversare Facultății de Farmacie Iași, 1991; 7:5-6

2 Gafar M, Dumitru H, Dumitriu S, Guti L - *Preparate originale apifitoterapeutice în tratamentul parodontopatiilor marginale, cronice. Studiul clinic și microbiologic*, Revista Stomatologia, 1989; 2:91-99

3 Gordon JM, Walker CB - *Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease*, J Periodontol, 1993; 64:760 -771

4 Greenstein G -*The role of metrodinazole in the treatment of periodontal disease*, J Periodontol, 1993; 64:1-15

5 Hanioka T,Tanaka M, Ojima M, Shizukuishi S, Folkers K - *Effect of topical application of coezyme Q-10 on adult periodontitis*, Molecular aspects of medicine, 1994; 15 Suppl:241 - 248

6 Kornman KS, Karl EH - *The effect of long - term low dose tetracycline therapy on the subgingival microflora in refractory adults periodontitis*, J Periodontol, 1982; 53:604-610

7 Monea Al, Bocskay Șt, Monea Monica - *Bazele științifice ale tratamentului în parodontopatiile marginale cronice*, Consfătuire interjudețeană de stomatologie, Pitești, 1988

8 Monea Marioara, Liliana Poantă, Monea Al - *Posibilități de utilizare a preparatului Ulmaria - Polifenolat de Zinc în parodontologie* (Cercetări experimentale și clinice), Sesiunea științifică de comunicări, Târgu Mureș, 1992

9 Peter M, Hudak J, Turoczi S - *Attempt to classify the oral microflora in different types of biocoenosis*, Acta Stomatologica Internationalia, 1982; vol.3, N3:158-162

10 Pop A, Hodisan V - *Preparate vegetale*, Revista Arta stomatologică, 1996; 2:4-5

11 Quirynen M, Marechal M And D Van Steenberghe - *Comparative antiplaque activity of sanguinarine and chlorhexidine in man*, J Clin Periodontol, 1990; 17:223-227

12 Uthaiwan K, Umpriwan R, Jotikashira N, Srisilapanan P, Tuongratanaphan S, Sholitkul W - *Reduction of plaque formation and gingivitis by a dentifrice containing triclosan and copolymer*, J Periodontol, 1995; 66:109-112

Evaluarea inlayurilor compozite prin microscopie electronică cu baleiaj

Székely Melinda[1], Fülöp Kristóf[2], Bocskay Ștefan[3]

Scopul acestui studiu in vitro a fost evaluarea adaptării și închiderii marginale a inlayurilor compozite cimentate adeziv. S-au preparat cavități cl. V pe suprafețele vestibulare a 30 de dinți extrași Inlayurile compozite indirecte s-au confecționat din două rășini compozite hibride (Spectrum TPH și Tetric). S-au utilizat doi adezivi de ultima generație (Prime & Bond 2.1. și Syntac Single-Component) și un ciment compozit cu inițiere dublă (Twin Look). Probele s-au examinat cu microscop electronic cu baleiaj. S-au măsurat lățimile maxime ale cimentului și ale dehiscențelor marginale. Datele s-au analizat prin metoda statistică testul –t cu două probe. Nu s-au observat diferențe semnificative ($p < 0,01$) între cele două grupe. Acest studiu arată că adaptarea marginală a inlayurilor compozite este comparabilă cu cea a inlayurilor metalice turnate. Probele prezintă microspații înguste cu lățimea de 0-20 µm și închidere marginală perfectă într-o proporție de 60%. Aceste rezultate pot fi semnificative din punct de vedere clinic cu privire la longevitatea restaurărilor compozite.

Cuvinte cheie: inlayuri compozite, adaptare marginală, dehiscențe marginale, microscop electronic cu baleiaj

The aim of this in vitro study was to evaluate the marginal adaptation and gap formation of adhesively luted composite inlays. Class V. cavities were prepared on the vestibular surface of 30 extracted teeth. Indirect composite inlays were produced from two hybrid composite resins (Spectrum TPH and Tetric). Two current generation adhesives (Prime & Bond 2.1 and Syntac Single-Component) and dual-curing luting resin composite (Twin Look) were used. The specimens were examined by scanning electron microscope. Measurements of the maximum widths of the luting resin composite and marginal gaps were performed. The data were analyzed by the two-sample t-test. No significant differnces were detected ($p < 0,01$) between the two groups. This study shows that the marginal adaptation of composite inlays is comparable to that of cast metal inlays. The specimens showed narrow gaps of 0-20 mm width and 60% of the composite inlays presented gap-free attachment to enamel. These results may have significant implications related to clinical longevity of composite restorations.

Key words: composite inlays, marginal adaptation, marginal gaps, scanning electron microscope.

Deși efectele nocive ale amalgamului dentar sunt minore,[1] în stomatologie a început era post-amalgam, fiind solicitate tot mai frecvent restaurări coronare fizionomice din rășini compozite.[2] Rășinile diacrilice compozite au fost elaborate inițial ca materiale restaurative fizionomice pentru dinții frontali, dar datorită dezvoltării lor dinamice și-au dobândit o arie largă de utilizare în stomatologie.[3] Restaurările coronare estetice, în tratamentul modern al cariei simple, pot fi realizate prin inlayuri compozite cimentate adeziv.[4] Deși compozitele de ultima generație prezintă proprietăți fizico-chimice deosebite, totuși problemele legate de contracția de polimerizare și adaptarea marginală persistă.[2] Deficiențele închiderii marginale a restaurărilor coronare compozite pot facilita pătrunderea bacteriilor și a toxinelor acestora, a substanțelor chimice, provocând apariția sensibilității post-operatorie a cariilor secundare, a complicațiilor pulpare și instabilitatea cromatică.[5] Restaurările compozite indirecte au fost introduse în practica stomatologică pentru înlăturarea neajunsurilor obturațiilor compozite.[6]

Scopul acestui studiu in vitro, la microscop electronic cu baleiaj (MEB), a fost evaluarea adaptării și închiderii marginale a inlayurilor confecționate prin metoda indirectă din compozite de ultima generație Spectrum TPH (Dentsply De Trey) și Tetric (Vivadent), fixate cu cimentul compozit cu inițiere dublă Twin Look (Kulzer).

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru acest studiu s-au utilizat 30 de dinți indemni de carie. Dinții extrași, curățați de tartru

[1]Disciplina de Propedeutică stomatologică și materiale dentare, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș
[2]Disciplina de Genetică, biologie celulară și imunobiologie, Universitatea de Medicină Semmelweis, Budapesta
[3]Disciplina de Odontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș
Primit la redacție: 23.10.1998
Adresa pentru corespondență: Székely Melinda, Disciplina de Propedeutică stomatologică și materiale dentare, U.M.F. Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38.

și țesuturi moi, s-au păstrat în soluție de thimol 0,1% până la utilizare. S-au preparat cavități de clasa a V-a pe fețele vestibulare ale dinților cu freze diamantate de turbină, sub răcire continuă cu apă. Preparațiile s-au efectuat cât se poate de uniform, având diametrul de 4mm și adâncimea de 3mm. Dinții au fost împărțiți în două grupe și s-au confecționat inlayuri din rășini compozite, prin metoda indirectă.

În grupa I, formată din 15 dinți, s-a utilizat compozitul hibrid cu particule fine de umplutură Spectrum TPH și sistemul adeziv Prime & Bond 2.1. (Dentsply De Trey). În grupa a II-a, formată din 15 dinți, s-a folosit compozitul hibrid cu particule fine de umplutură Tetric și sistemul adeziv Syntac Single-Component (Vivadent). Cavitățile s-au amprentat cu materiale de amprentare siliconice Optosil/Xantopren (Bayer) și modelele s-au turnat cu ghips Moldano (Bayer). Cavitățile de pe modele s-au izolat cu o glicerină Airblock (Dentsply). Inlayurile s-au confecționat aplicând materialul compozit în două straturi fotopolimerizate fiecare timp de 40 sec cu o lampă Translux EC (Kulzer) dotat cu un Lightbox, unde s-au introdus ulterior și s-au fotopolimerizat timp de 6 min. Inlayurile de compozit realizate astfel au fost prelucrate cu freze diamantate și lustruite cu discuri de cauciuc Soflex (3M) pe model. S-a efectuat proba lor în cavitățile dentare. Înainte de cimentare pereții cavității au fost condiționați, s-a aplicat sistemul adeziv, iar suprafața internă a inlayului compozit a fost supusă unui tratament abraziv, peste care s-a aplicat adezivul. Inlayurile din ambele grupe au fost fixate cu cimentul compozit cu inițiere dublă Twin Look. Toate operațiunile sus amintite s-au realizat conform indicațiilor firmelor producătoare.

Până la efectuarea observațiilor la MEB dinții s-au păstrat în apă distilată pentru a împiedica desecarea lor, care poate provoca fisuri în țesuturile dure dentare. Dinții au fost degresați cu alcool absolut și uscați cu aer fără urme de ulei. Apoi s-au fixat pe câte un mic disc de aluminiu, în așa fel încât acea suprafață care prezintă inlayul să fie paralelă cu aceasta. Astfel, raza de electroni cade perpendicular pe suprafața care urmează să fie examinată la MEB și monitorul va arăta imaginea fidelă a acesteia. Într-un aparat de aurificare (Polaron Equipment LTD, SEM coating Unit) dinții au fost acoperiți cu un strat fin de aur (100 - 150Å).

Probele astfel pregătite s-au examinat în vid, aplicând o tensiune de accelerare de 15KV, la MEB Mitsubishi-Hitachi al Universității de Medicină Semmelweis din Budapesta. S-a urmărit adaptarea inlayurilor și etanșeitatea închiderii marginale la măriri de 20-1250 ori.Măsurătorile s-au efectuat cu ajutorul scalei gradate a monitorului la măriri de 1250 ori. Aplicând metoda de examinare propusă de Roulet, s-au înregistrat valorile maxime.[7] S-au realizat microfotografii seriate cu aparatul Oscilophot Steinheil Optronic M32 fixat pe MEB. Din datele exprimate în microni (µmm) măsurate la fiecare probă s-au calculat valorile medii și deviațiile standard ale grupei I și II. Datele s-au analizat prin metoda statistică matematică, aplicând testul - t cu două probe ($p < 0,01$).

REZULTATE

Adaptarea inlayurilor compozite, confecționate prin metoda indirectă, s-a determinat prin măsurarea lățimii cimentului compozit de fixare. Valorile medii sunt de 30,26 ± 0,21µm pentru grupa I și 29,60 ± 3,20 µm pentru grupa a II-a. Diferențele dintre aceste valori sunt nesemnificative statistic ($p << 0,01$) (Figura 1).

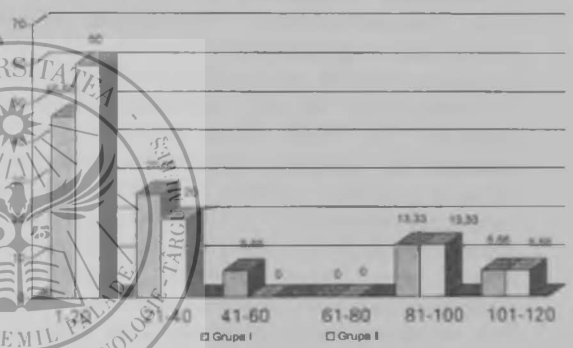


Figura 1. Repartizarea procentuală a lățimii stratului de ciment Twin Look, cu care s-au fixat inlayurile compozite. Coloanele ▦ prezintă datele grupei I Spectrum TPH și coloanele □ prezintă datele grupei II Tetric.

Media lățimii dehiscențelor marginale observate la grupa I a fost de 4,06 ± 2,08 µm. Grupa a II-a prezintă de-a lungul închiderii marginale microspații cu valoarea medie de 3,80 + 2,25 µm. Inlayurile compozite aparținând grupei I prezintă închidere marginală perfectă în proporție de 53,33% , iar cele ale grupei II de 66,66%. Diferențele dintre aceste valori sunt nesemnificative statistic ($p<0,01$), privind etanșeitatea închiderii marginale a restaurărilor studiate.

La ambele grupe valoarea maximă a lățimii dehiscențelor marginale a fost de 20µm. Media lățimii microspațiilor este de 4 µm și 60% a inlayurilor compozite examinate prezintă o închidere marginală perfectă (Figura 2).

DISCUȚII

Compozitele și tehnicile adezive stau la baza restaurărilor coronare estetice în stomatologia modernă,[4] deși compozitele suferă

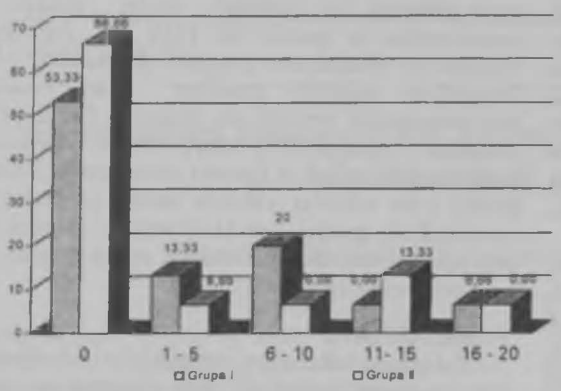


Figura 2. Repartizarea procentuală a lăţimii dehiscenţelor marginale ale inlayurilor compozite.
Coloanele ▨ prezintă datele grupei I Spectrum TPH şi coloanele □ prezintă datele grupei II Tetric.

o contracţie volumetrică de 1,35%-3,22% în urma fotopolimerizării.[8] Principalele motive pentru care s-au introdus inlayurile compozite în practica curentă au fost eliminarea contracţiei de polimerizare in situ, cantitatea cimentului compozit de fixare fiind foarte redusă şi optimizarea adaptării restaurărilor coronare. Tehnica indirectă prezintă închidere marginală superioară comparativ cu obturaţiile compozite.[9] Etanşeitatea închiderii marginale poate fi obţinută numai prin fixarea adezivă a inlayurilor compozite cu ciment compozit cu întărire duală. Prin condiţionarea acidă şi aplicarea sistemelor adezive pe pereţii cavităţii se realizează aderenţa optimă între ţesuturile dure dentare şi cimentul compozit. Suprafaţa internă a inlayului compozit trebuie să prezinte microretentivităţi. Pentru asigurarea unei legături eficiente cu cimentul compozit se impune abrazarea şi aplicarea adezivului pe suprafaţa internă a inlayului compozit.[12]

Microscopia electronică cu baleiaj este o metodă foarte precisă, unanim acceptată şi utilizată pe plan mondial pentru evaluarea închiderii marginale a inlayurilor compozite prin studii in vitro[6,12] şi in vivo.[13,14]

Adaptarea inlayurilor metalice turnate se consideră corectă dacă lăţimea dintre marginile cavităţii şi incrustaţie nu depăşeşte valoarea de 50µm, dar în cazul inlayurilor confecţionate din alte materiale sunt admise şi valori între 50-100µm.[15] Adaptarea marginală poate fi apreciată prin măsurarea lăţimii stratului de ciment utilizat pentru fixarea inlayului. Aplicând această metodă în cercetările personale, s-au obţinut rezultate favorabile la MEB. Diferenţele sunt nesemnificative statistic între datele celor două grupe şi media lor este de 30µm.

Rezultatele mai multor studii arată că deficienţele închiderii marginale sunt diminuate, dar nu pot fi eliminate complet prin inlayuri compozite.[16,17] În acest studiu la MEB s-a realizat evaluarea etanşeităţii închiderii marginale a inlayurilor compozite, prin măsurarea lăţimii dehiscenţelor. Datele obţinute la grupa I şi a II-a prezintă diferenţe nesemnificative statistic şi media lor este de 4µm. Comparând datele obţinute în urma studiilor personale cu valoarea de 35µm admis de către ADA (American Dental Association)[5], putem afirma că rezultatele sunt deosebit de favorabile.

CONCLUZII

În urma cercetărilor efectuate, concluziile ce s-au desprins au fost în concordanţă cu bibliografia studiată:

1. Microscopia electronică cu baleiaj este o metodă deosebit de obiectivă pentru evaluarea inlayurilor compozite privind adaptarea şi etanşeitatea închiderii marginale. Oferă posibilitatea măsurării şi înregistrării datelor exacte prin microfotografii.

2. Rezultatele acestor studii in vitro sunt favorabile, toate valorile înregistrate sunt sub limitele admise de către standardele internaţionale şi datele obţinute la cele două grupe prezintă diferenţe nesemnificative statistic ($p < 0,01$).

3. Respectarea cu rigurozitate a tuturor indicaţiilor firmelor producătoare, privind utilizarea răşinilor compozite, a sistemelor adezive şi a cimentului compozit, prezintă o importanţă majoră. S-a observat o corelaţie strânsă între adaptarea inlayurilor compozite în cavităţile preparate şi etanşeitatea închiderii marginale. Cu cât adaptarea a fost mai exactă şi lăţimea stratului de ciment de fixare a fost mai mică, cu atât a crescut etanşeitatea închiderii marginale a inlayurilor compozite studiate.

4. Pe baza rezultatelor obţinute prin studii in vitro nu pot fi trase concluzii absolute privind eficacitatea restaurărilor coronare. Se consideră valori teoretice care pot să apară in vivo şi pot fi semnificative din punct de vedere clinic cu privire la longevitatea inlayurilor compozite.

BIBLIOGRAFIE

1 FDI/WHO - *Consensus statement on dental amalgam.* FDI World-July/August 1995; 4: 9-10
2 LEINFELDER KF - *New developments in resin restorative systems.* JADA, 1997; 128:573-581
3 BRATU D şi colab - *Materiale dentare în cabinetul de stomatologie.* vol.II Ed.Helicon, Timişoara, 1994:183-228
4 DIETSCHI D - *Aktuelle Konzepte für adhäsive Restaurationen im Seitenzahnbereich.* Quintessenz, 1997; 48:477-496
5 STURDEVANT CM et al - *The art and science of operative dentistry.* Mosby Year Book, St Louis, 1995:252-263

6 KREJCI I, LUTZ F - *Marginal adaptation of Class V restorations using different restorative techniques*. J Dent, 1991; 19:24-32

7 ROULET J-F - *Marginal quality: Criteria and techniques for assessment, in Anusavice K-J (ED): Quality of dental restorations*. Quintessence Publishing Co.Inc., Chicago, 1990: 223-242

8 PUCKETT AD, SMITH R - *Method to measure the polymerization shrinkage of light-cured composites*. J Prosthet Dent, 1992; 68:56-58

9 BURKE FJ et al - *Current status and rationale for composite inlays and onlays*. Br Dent J, 1991; 170:269-273

10 SZÉKELY MELINDA, BOCSKAY I - *In vitro összehasonlító vizsgálat a kompozit anyagoknak tömés és betét formájában való alkalmazására*. Orvostudományi Értesitö EME, Marosvásárhely, 1997; 69:142-144

11 NOACK MJ - *Clinical behavior of different adhesive inlay systems, in Degrange M, Roulet J-F (EDS): Minimally invasive restorations with bonding*. Quintessence Publishing Co. Inc., Chicago, 1997:89-99

12 KREJCI I et al - *Marginale Adaptation und Verschleissfestigkeit eines Feinhybridkomposit – Inlays in vitro*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 1993; 103:973-978

13 KREJCI I, FÜLLEMANN J, LUTZ F - *Klinische und rasterelektronenmikroskopische Langzeituntersuchung von Kompositinlays*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 1994; 104:1351-1356

14 KREJCI I, GUNTERT A, LUTZ F - *Scanning electron microscopic and clinical examination of composite resin inlays/onlays up to 12 months in situ*. Quintessence Int, 1994; 25: 403-409

15 NOACK MJ - *Die Pabgenauigkeit von Komposit-, Glaskeramik- und Keramikinlays*. Dtsch Zahnärztl Z 1994; 49:873-878

16 CASSIN AM, PEARSON GJ - *Microleakage studies comparing a one-visit indirect composite inlay system and a direct composite restorative technique*. J Oral Rehabil, 1992; 19:265-270

17 WIEDMER CS, KREJCI I, LUTZ F - *Klinische, röntgenologische und rasterelektronenoptische Untersuchung von Kompositinlays nach funfjahriger Funktionszeit* Acta Med Dent Helv, 1997; 2:301-307

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

The lobar pulmonary resection with monoblock artery-bronchus mechanical suture using the UKL-70 apparatus

Alexandru Boțianu[1], Anca Sin[5], Petre Boțianu[1], Alexandrina Ioniță[2], Martha Kesz[2], Dana Rusu[1], Alexandru Hintea[1], Ion Pribac[3], Valentin Căreianu[4]

Aplicarea aparatului de sutură mecanică pe artera pulmonară, pe pedicului bronho-arterial sau lobar sau pulmonar este interzisă de majoritatea autorilor ca un gest de principiu, fiind acceptată cu mare greutate numai ca un gest de necesitate. Aceasta deoarece sunt prinse în aceeași sutură elemente cu structură anatomică diferită, dispersate, care pot fi smulse. Manevra poate genera accidente grave, poate întrerupe circulația sanguină și/sau aeriană, sau lasă un buzunar bronșic prea mare. Autorii formulează 8 reguli ale suturii mecanice monobloc "arteră-bronșie" a căror respectare le-a permis aplicarea deliberată, de principiu, a procedeului la un număr de 6 bolnavi cu cancere abcedate, cu evoluție neglijată, care nu suportau pneumectomia pe criteriul funcțional și care astfel au devenit "rezecabile" tehnic. La 5 din cele 6 cazuri la care s-a făcut chimioterapie și/sau cobaltoterapie postoperator supraviețuirea a fost neașteptat de mare, între 2 și 3 ani, probabil datorită blocajului stațiilor ganglionare de către procesul supurativ. Această manevră scurtează operația cu aproximativ 40-60 de minute, adaptarea respiratorie post-operatorie este spectaculoasă, crește rezecabilitatea cancerosilor pulmonari.

Cuvinte cheie: rezecție pulmonară, sutură mecanică monobloc, arteră, bronșie

The use of the stapler on the pulmonary artery or on the lobar broncho-arterial pedicle is forbidden according to most of the authors, as a principial attitude, being hardly accepted as a necessity attitude. This is so because there are "caught" in the same suture elements with different anatomical structure, which may be pulled out. This technique may generate serious accidents, may interrupt the blood and/or the arterial flow or may leave a too large bronchial "pocket". The authors define eight rules of the monoblock, artery-bronchus mechanical suture, which, once applied has allowed them to apply on purpose this technique. We used this procedure on 10 patients, most of them (9) with suppurated cancers, who would have not withstand a pneumonectomy according to functional criteria and who thus became, technically speaking resectable. In 6 out of the first 7 cases who could be followed for a long period of time and were submitted to postoperative chemo- and radiotherapy, the survival was unexpected, between 2 and 3 years, probably due to the blockage of the lymph nodes by the inflammatory process. This technique makes the operation 40-60 minutes shorter, the postoperative respiratory adaptation is spectacular, and the operability of lung cancers grows.

***Key words**: pulmonary resection, monoblock artery - bronchus, mechanical suture, artery, bronchus*

The typical pulmonary resections with separate dissection of the elements of the pulmonary pedicle are the most numerous operations in the modern thoracic surgery. The surgical techniques are well codified[1,2,3,4]. The mechanical suture is more and more used and accepted for the treatment of the bronchial element of the pulmonary pedicle[5,6,7,8,9]. The use of the stapler on the pulmonary artery, on the broncho-arterial lobar or pulmonary pedicle is forbidden by most of the authors as a principial attitude, being hardly accepted as a necessity gesture to save a difficult situation[5,11].

Arguments against the monoblock artery-bronchus mechanical suture are[5,11]:

1. This technique catches in the same suture elements with different anatomical structure: the bronchus, which is tougher and thicker together with the vessels.

2. The anatomo-pathological changes of the pulmonary pedicles (intra-, peri- and parapedicular)

[1]Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[2]Clinica ATI II, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș
[3]Clinica Pneumoftiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[4]Clinica Radiologie, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș
[5]Disciplina de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție: 27.10.1998
Adresa pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgie II, UMF Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38

Nº	Name	Registration number	Age Sex	Diagnosis	Procedure performed	No. of days between operation and the beginning of radiotherapy
1.	C.D.	1731/1988	54/M	Suppurated and excavated left pulmonary tumour in segment no. 6 (Fowler)	Left lower lobectomy, "prime vein" procedure, with monoblock artery-bronchus mechanical suture.Double aspirative thoracic drainage Mathey–Evrest. (1511/11.10. 1988)	Refuses
2.	L.E.	2032/1988	53/F	Gigantic right pulmonary tumour in segment no. 6 (Fowler)	Right lower lobectomy, "prime vein" procedure, with monoblock artery-bronchus mechanical suture and additional mechanical suture of the right inferior pulmonary vein. Double aspirative thoracic drainage Mathey–Evrest (1718/22. 11. 1988)	17
3.	M.M.	2008/1988	49/M	Right inferior pulmonary lobe tumour with invasion of the middle lobe	Right middle-lower bilobectomy "prime vein" procedure, with monoblock artery-bronchus mechanical suture and additional mechanical suture of the right inferior pulmonary vein on separated stumps. Double aspirative thoracic drainage Mathey–Evrest (1719/23. 11. 1988)	48
4.	B.I.	148/1989	55/M	Left inferior pulmonary lobe tumour	Left lower lobectomy, "prime vein" procedure with monoblock artery-bronchus mechanical suture.Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest. (142/24. 01. 1989)	20
5.	P.C.	541/1989	56/M	Left pulmonary tumour in segment no. 6 (Fowler)	Left lower lobectomy, "prime vein" procedure, with monoblock artery-bronchus mechanical suture.Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest. (508/20. 03. 1989)	Refuses
6.	J.V.	829/1989	59/M	Gigantic tumour of the right lower lobe	Right lower lobectomy, "prime vein" procedure, with monoblock artery-bronchus mechanical suture.Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest. (759/08. 05. 1989)	Refuses
7.	C.I.	1370/1990	36/M	Anaerobic germs left pulmonary abscess, in segment no. 6 (Fowler) with erosion of the pulmonary artery and bronchial fistula (arterio-bronchial fistula with repeated haemoptysis). Anastomoses between the intercostal arteries and the walls of the abscess. Double intraoperative cardiac arrest.	Left lower lobectomy, "prime vein" procedure, with monoblock artery-bronchus mechanical suture. Ligation of the anastomotic vessels. Intrathoracic cardiac massage. Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest (1511/11.10. 1990)	Does not need
8.	G.G.	500/1995	42/M	Right broncho-pulmonary tumour of the intermediary bronchus	Medio-inferior bilobectomy with monoblock artery-bronchus mechanical suture. Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest. (458/09.03.1995)	Refuses
9.	K.G.	1382/1998	57/M	Left inferior pulmonary lobe supurated tumour with complete atelectasia of the left lower lobe and paraneoplasic pleuresia	Palliative left lower lobectomy,"prime vein" procedure with mechanical monoblock artery-bronchus suture. Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest (870/01.09.1998)	-
10	F.I.	1433/1998	54/M	Right pulmonary tumour in segment no. 6 (Fowler)	Inferior right lobectomy with mechanical monoblock artery-bronchus mechanical suture(inferior lobar bronchus and artery of the basal pyramid). Double aspirative thoracic drainage Mathey-Evrest (905/11.09.1998)	-

require extirpation under oncological and practical criteria.

3. The normal direction route and the existence of some anatomical variants make the monoblock suture a dangerous technique because it may pull out some branches.

4. Most of the pulmonary pedicles are spread on a large surface.

5. A too central monoblock suture may lead to very severe and irreversible accidents. It may disturb, diminish or even interrupt the blood and/or air flow.

6. The monoblock suture can't control the bronchial stump. There is the danger of the "bronchial pocket" with its afferent pathology.

We have tried to establish a few practical rules for the use of the Soviet UKL-70 stapler that should transform the technique of necessity into one of principle, to be used permanently and deliberately.

Rules of the monoblock artery-bronchus mechanical suture:

1. The stapler must flatten and suture the artery perfectly perpendicular to the bronchus.

2. The lateral surface of the stapler must stay parallel to the plane of the interlobar seissura so that the lobar artery-bronchus pedicle stays perpendicular to the plane of the lateral surface of the apparatus.

3. The dissection of the lobar artery-bronchus pedicle must be reduced to minimum, only to allow the insertion of the stapler.

4. The more lung tissue is taken the more solid will the monoblock artery-bronchus suture be. The healing will begin from the peribronchial tissues and not from the bronchial mucosa; the pleuralisation is also easier.

5. It is forbidden to suture the artery in a parallel or obliquely direction to the bronchus. The bronchus must be the support on which the artery is sutured, covered by as much neighbourhood tissue as possible.

6. It is forbidden to reposition the stapler by sliding it after the tightening of the tissues has begun.

7. It is forbidden to use the stapler on the broncho-arterial pedicle of the superior lobes because the broncho-arterial elements are spread on a large surface and there are more arterial branches; the distance between the arteries and the bronchus is too big and the arterial traject is not parallel to the bronchus.

8. It is forbidden to use the stapler on the pulmonary pedicle because there is no lung parenchyma and no neighbourhood tissue (maybe pericardium) to be caught in the suture.

Advantages of the lobar pulmonary resections with monoblock artery-bronchus mechanical suture

1.It shortens the operation with 40-60 minutes.

2.The postoperative respiratory adaptation is much better, even spectacular sometimes, compared to the resections with separate dissection of the broncho-arterial elements; there are no intraoperative air losses (the open bronchus time does not exist).

3. The cases in which the separate dissection of the artery and bronchus is not possible and can't stand a pneumonectomy on functional criteria become resectable.

4. The tantalum clips are an important postoperative radiological guiding mark for radiotherapy. They allow an exact location of the broncho-arterial or venous stump (the venous stump may be marked with an additional mechanical suture placed at a few mm from the classic ligatures).

During the last 13 years (1985-1998), in the Surgical Clinic No. 2, we made 10 pulmonary resections with monoblock artery-bronchus suture using the Soviet UKL-70 stapler. 9 cases were represented by suppurated lung cancers and one by an abscess of the inferior left lobe with massive haemoptysis due to an arterio-bronchial fistula.

CONCLUSIONS

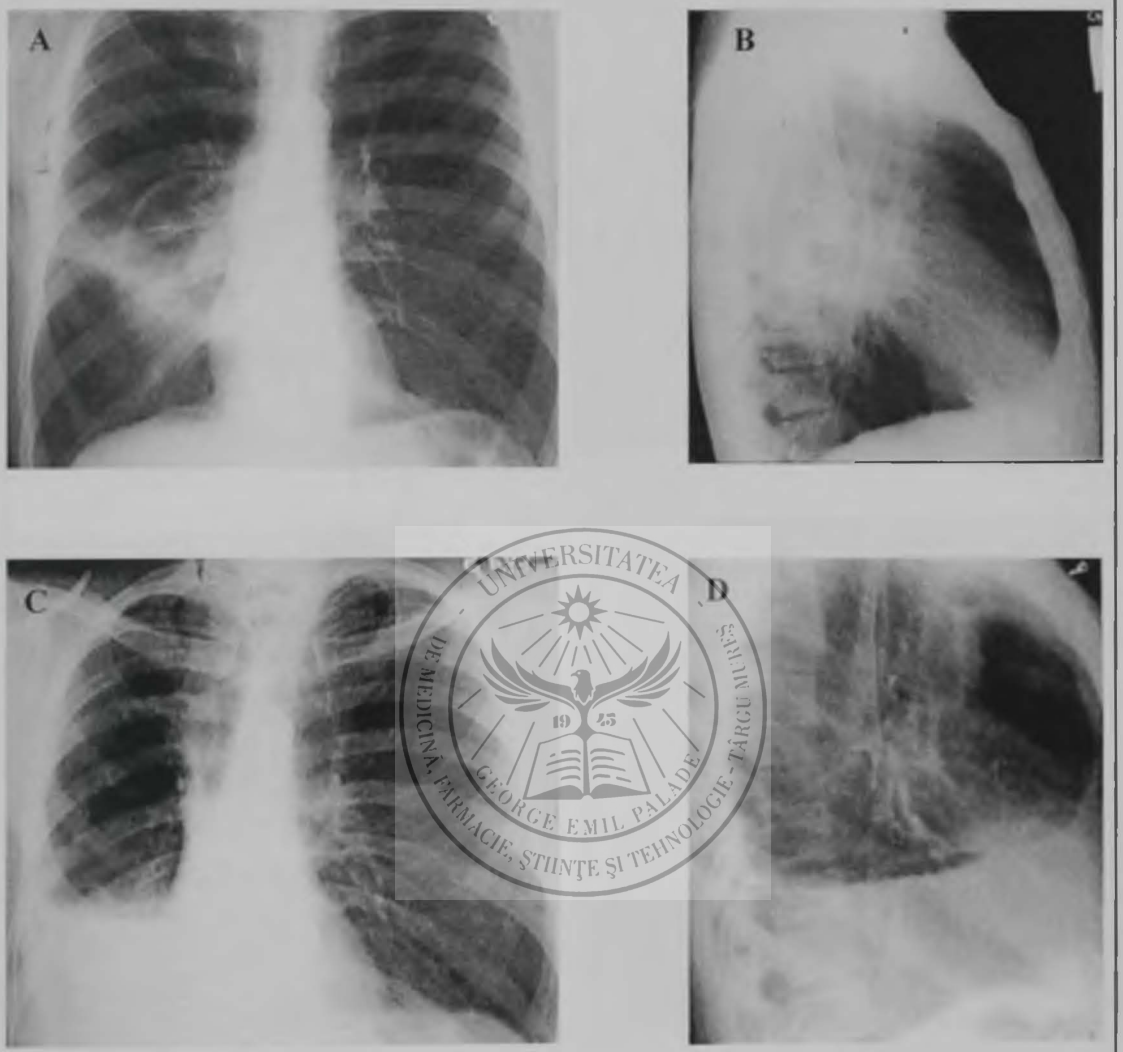
1. In all the 10 cases the "prime vein" procedure was applied; we couldn't dissect the elements of the lobar hilum separately. The patients couldn't stand a pneumonectomy on functional criteria.

2. Among the 10 cases, 9 were suppurated lung cancers, with neglected evolution. The resections were not radical from the oncological point of view (the cases were not operable with radical intention) but those cases become resectable from the technical point of view by using the monoblock artery-bronchus suture.

3. The survival of 6 out of the first 7 cases who could be followed for a long period of time, after postoperative chemotherapy and/or radiotherapy was unexpected: between 2 and 3 years. An explanation may be the blockage of the lymph nodes by the inflammatory process. Patient no. 2 died 2 months after the operation by multiple subcutaneous, bone and hepatic metastases. Those metastases most likely existed at the time of the operation but they presented no clinical, radiological or echografical sign.

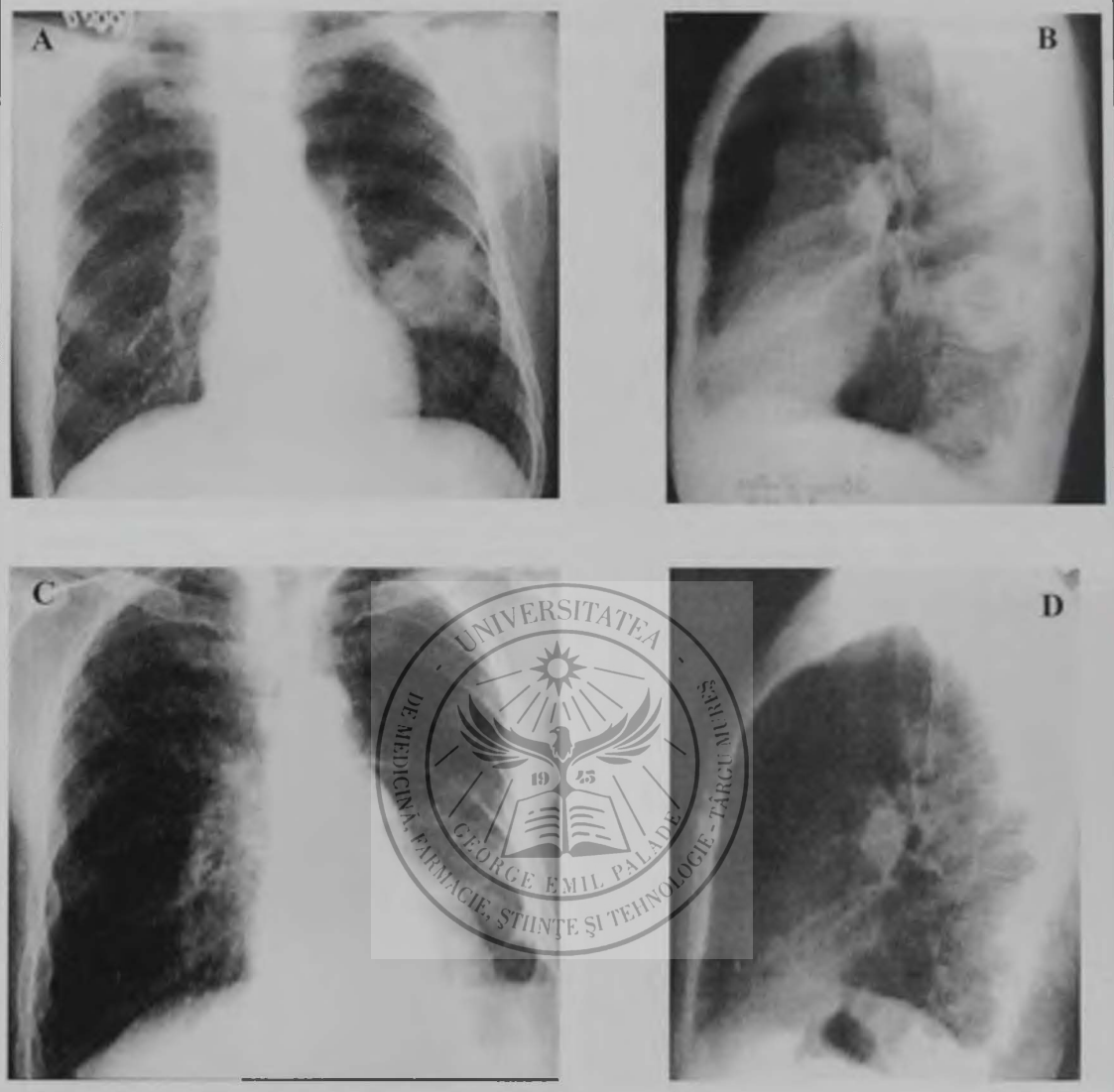
4. On patient no.7 we performed a left lower lobectomy for a pulmonary abscess with arterio-bronchial fistula. The dissection was made during a massive haemoptyis, which endangered the patient's life (double intraoperative cardic arrest solved by intrathoracic cardiac massage). The patient is still alive, 8 years after operation.

5. This technique is a rapid method for solving a tracheo-bronchial inundation due to a haemoptysis by broncho-arterial fistula.



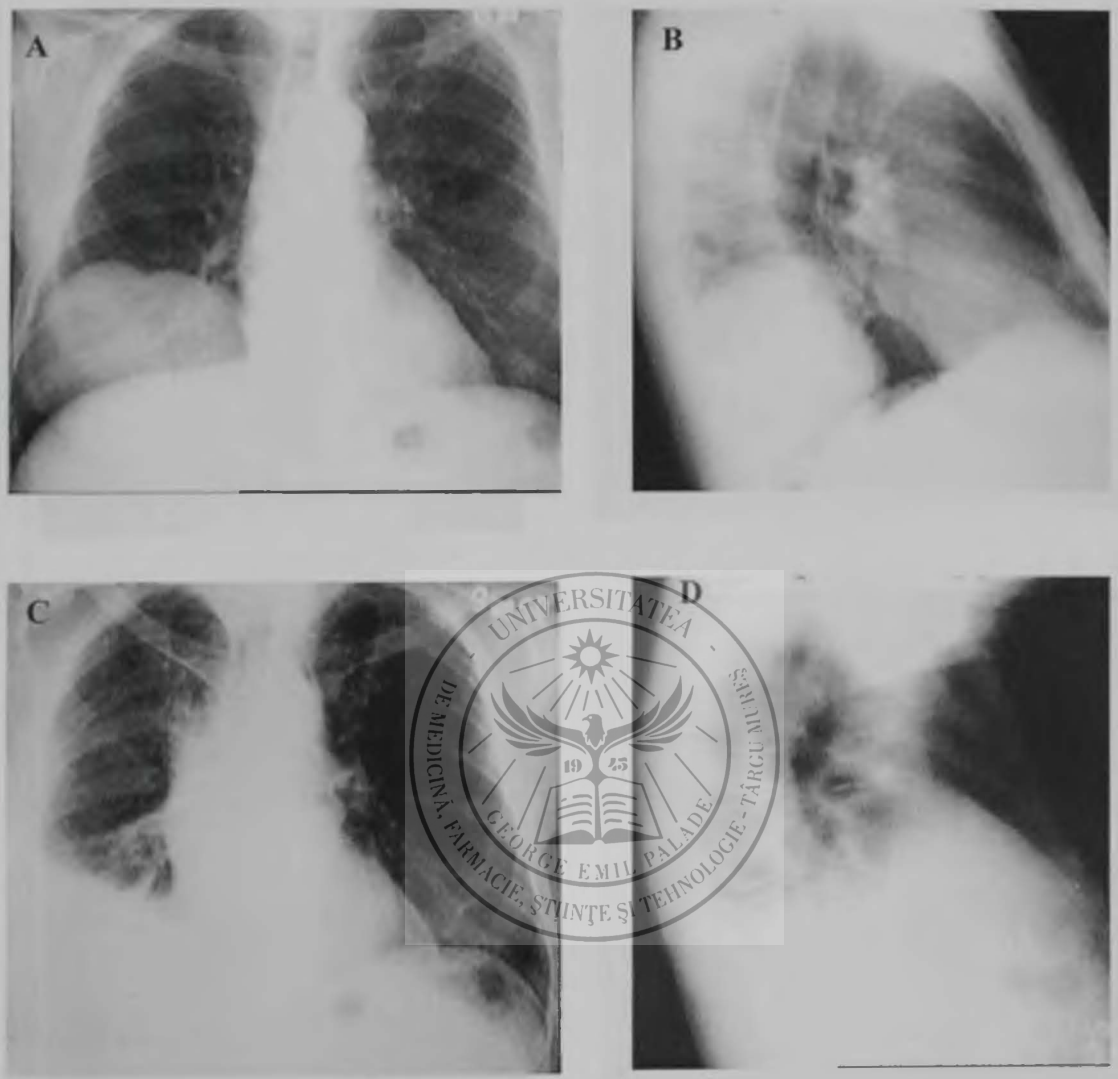
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

Figure 1. M.M., male, 49 year. Right pulmonary tumour. A - preoperative posteroanterior chest radiograph; B - preoperative lateral chest radiograph; C - posteroanterior chest radiograph, 3 months postoperative; D - lateral chest radiograph, centered on the right hilum 3 months postoperative.



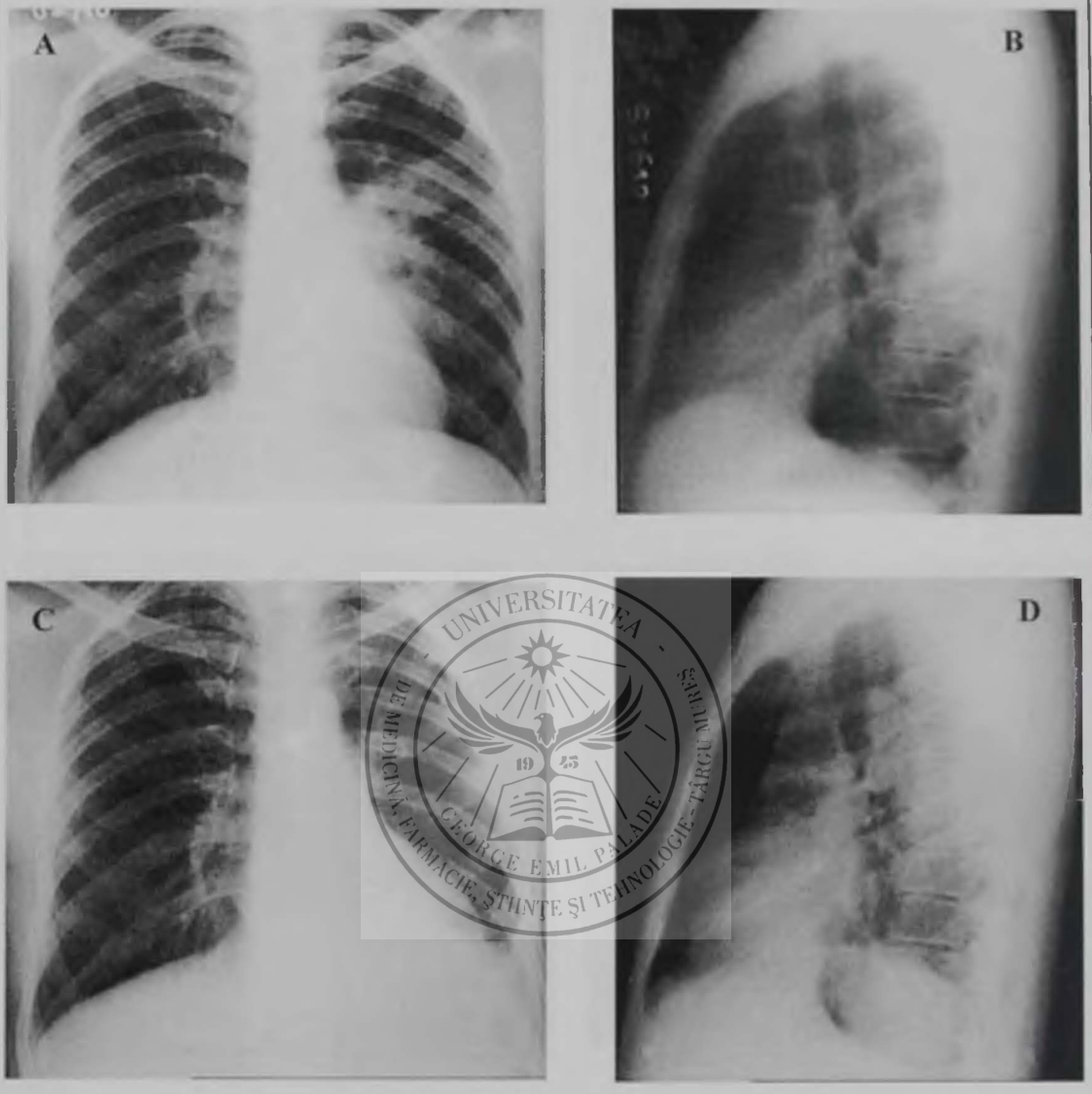
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Figure 2. C.D., male, 54 years. Suppurated tumour with neglected evolution of the left inferior pulmonary lobe. Functional criteria don't allow performing a pneumonectomy. A - preoperative posteroanterior chest radiograph; B - preoperative lateral chest radiograph; C - posteroanterior chest radiograph, 2 years postoperative; D - lateral chest radiograph, 2 years postoperative (the tantalum staples appear on the anterior border of the vertebral bodies). Postoperative survival: 2 years and 4 months.



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
GEORGE EMIL PALADE
19 45

Figure 3. J.V., male, 54 years. Right inferior pulmonary lobe tumour. A - preoperative posteroanterior chest radiograph; B - lateral chest radiograph; C - posteroanterior chest radiograph, 8 months postoperative; D - lateral chest radiograph, 8 months postoperative. Death occured 10 months and 2 weeks after surgery by cerebral stroke.



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

Figure 4. C.I., male, 28 years. Left inferior pulmonary lobe abscess with repeated hemoptysies. BK negative. A - preoperative posteroanterior chest radiograph; B - preoperative lateral chest radiograph; C - posteroanterior chest radiograph, 8 years postoperative shows left basal pachipleuritis; D - lateral chest radiograph, 8 years postoperative. The patient is still alive; recovery with full capacity of work

BIBLIOGRAPHY

1 Le Brigand H - *Nouveau traité de technique chirurgicale*,vol.3, Ed. Masson Paris, 1973
2 Iliescu TO - *Exereza pulmonară în tratamentul tuberculozei*, Ed Medicală, București, 1958:116-130
3 Gibbon J H, Sabiston D C, Spencer F C - *Surgery of the Chest*, W.B.Saunders, Philadelphia-London, 1962
4 Cârpinisan C, Zitti E - *Chirurgia*, București, 1958; 6: 829 -835
5 Coman C - *Tehnici de chirurgie toracică*, Ed. Medicală, București, 1979:81-93
6 Shields T W - *General Features and Complications of Pulmonary Resections*, in Thomas W. Shields-General Thoracic Surgery, fourth edition, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994:391-415
7 Stanley C F, Kirby T J - *Technical Aspects of Lobectomy*, in Thomas W. Shields, General Thoracic Surgery, fourth edition, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore,1994: 428-452
8 Sweet R H - *Thoracic Surgery*, W.B Saunders, Philadelphia, 1955
9 Uglov F C - *Rak Legkovo*, Leningrad, 1962
10 Pichlmaier H, Schildberg F W – *Thoracic Surgery*, Ed. Springer, Berlin,1987
11 Derra E - *Handbuch der Thorax Chirurgie*, Ed. Springer, Berlin, 1958
12 Overholt R H, Langer L - *The Technique of Pulmonary Resection*, Ed. Ch. Thomas, Springfield 1951

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
19 45

UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

Prezentare de caz

Carcinoid hemoragic al corpului gastric rezolvat prin gastrectomie totală

Alexandru Boțianu[1], Anca Sin[2], Petre Boțianu[1], Dan Cozma[1], Alexandrina Ioniță[3], Valentin Căreianu[4], Adriana Gomotârceanu[1], Cornelia Togănel[5], Teofil Muntean[1], Marcel Tanțău[6]

Autorii prezintă cazul unui bolnav de 63 de ani, internat și operat de urgență în Clinica Chirurgie II din Târgu-Mureș pentru o tumoră carcinoidă hemoragică a corpului gastric. S-a practicat gastrectomie totală, urmată de o supraviețuire de 2 ani și jumătate. Cazul este interesant prin raritatea histopatologică și prin asocierea cu gastrectomia totală.

Cuvinte cheie: carcinoid gastric hemoragic, gastrectomie totală

The authors present the case of a 63 years-old patient, admitted and operated in Surgical Clinic No. II, in emergency, with an haemorrhagic carcinoid tumor of the gastric body. The case was solved by a total gastrectomy, followed by a survival of 2 years and a half. The case is interesting because of the histopathological rarity and association with a total gastrectomy.

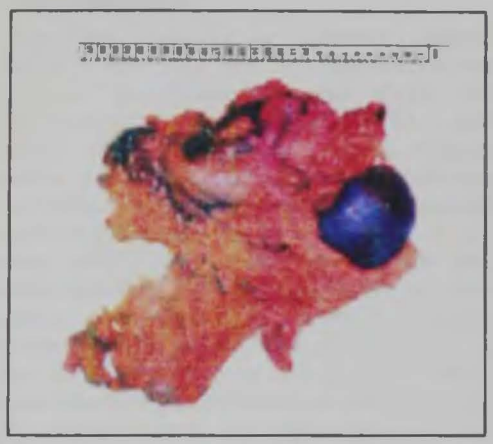
Key words: haemorrhagic gastric carcinoid tumor, total gastrectomy

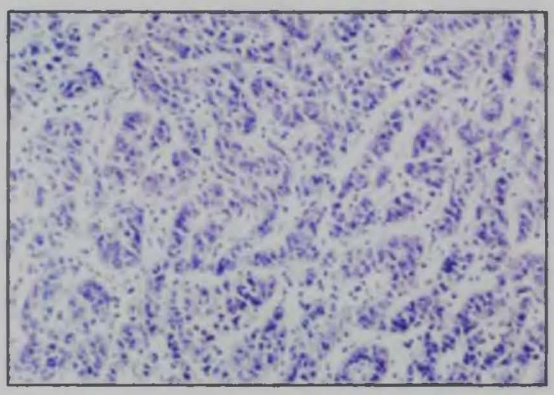
Termenul "carcinoid" este folosit cu nume generic pentru neoplasmele ce iau naștere din celulele endocrine (sau precursorii lor) dispersate de-a lungul mucoasei gastrointestinale. În trecut aceste celule au fost cunoscute sub numele de celule Kulchitsky sau celule enterocromafine datorită afinității lor pentru săruri de Cr. Granulele secretorii din aceste celule endocrine au adesea afinitate pentru săruri solubile de argint – din acest motiv aceste tumori se mai numesc uneori și argentafinoame[1,2]. Celulele din unele neoplasme pot depozita direct săruri de argint și sunt numite în acest caz argentafine. Unele celule necesită un agent reducător exogen pentru a depozita sărurile de argint și sunt denumite celule argirofile. Deoarece tumorile carcinoide pot lua naștere la orice nivel al tractului gastrointestinal, ele au fost clasificate ca și tumori ale intestinului proximal, mijlociu și distal, în funcție de dezvoltarea embriologică a locului lor de origine. Între 60-80% din aceste tumori iau naștere la nivelul porțiunii mijlocii a intestinului (cel mai adesea la nivelul apendicelui și ileonului terminal). Aproximativ 10-20% iau naștere la nivelul intestinului distal (cel mai adesea la nivelul rectului). Restul sunt situate în porțiunea proximală a tractului digestiv – stomac, duoden și esofag, în această ordine a frecvenței. Neoplasme similare pot apărea și în afara tractului gastro-intestinal, de exemplu în plămân, căi biliare, ovare, practic oriunde.

Toate tumorile carcinoide sunt potențial maligne. Tendința la un comportament agresiv se corelează cu factori cum ar fi: sediul de origine, adâncimea penetrării intramurale locale și mărimea tumorii. Tumorile carcinoide ale apendicelui și rectului sunt rareori maligne; chiar dacă prezintă o extensie locală, diseminarea metastatică este rară. Pe de altă parte, tumorile carcinoide gastrice, ileale și colonice sunt frecvent maligne și o proporție ridicată din aceste tumori prezintă deja metastaze în momentul descoperirii lor. Tumorile carcinoide extraapendiculare ce penetrează în profunzime dincolo de jumătatea peretelui intestinal se asociază cu o incidență mare (90%) a invaziei limfatice și metastaze la distanță. În ceea ce privește mărimea, peste 66% din tumorile carcinoide mai mari de 2 cm prezintă metastaze în momentul detectării lor, în timp ce mai puțin de 5% din cele sub 1 cm prezintă metastaze în momentul detectării lor[3].

[1]Clinica Chirurgicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[2]Clinica de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[3]Clinica ATI II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[4]Clinica Radiologie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[5]Clinica Oncologie-Radioterapie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
[6]Clinica Medicală III, Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca
Primit la redacție 27 11 1998
Adresa pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgicală II, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38

UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
19 25





Bolnavul R.I., 63 de ani. Diagnostic preoperator: *Neoplasm al corpului gastric confirmat gastroscopic* (Şimleul Silvaniei) *cu hemoragie digestivă superioară, formă severă, exteriorizată prin melenă.* Operaţia: *Gastrectomie totală cu decolare colo-epiploică, splenectomie. Anastomoză eso-jejunală termino-laterală pe ansă în "Ω" de tip Roscoe-Graham.* Piesă operatorie.

Examenul anatomo-patologic (Dr. Anca Sin): *insule de celule care prezintă uniformitate în conturul nuclear; celule de formă în general rotundă, mai ales la periferia insulelor celulare; celulele se modifică, alungindu-se spre centrul insulelor. Insulele sunt despărţite de trame de ţesut conjunctiv. În coloraţii speciale este posibilă evidenţierea granulelor secretorii existente în citoplasma acestor celule.*

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Examen radiologic baritat efectuat la 1 an şi 2 luni (Dr. V. Căreianu): *"Tranzit esofagian liber. Stare după gastrectomie totală cu anastomoză eso-jejunală termino-laterală. Gura de anastomoză permeabilă; se opacifiază ansa aferentă şi eferentă. Jejun de aspect normal".*

UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

HISTOGENEZĂ

Deşi s-a crezut că anumite tumori carcinoide desemnate ca şi argentafinoame, gastrinoame şi somatostatinoame derivă din celulele normale EC1, G şi respectiv D, a fost imposibil să se determine exact originea tumorilor carcinoide datorită caracteristicilor lor variabile. Argentafinoamele, gastrinoamele şi somatostatinoamele conţin frecvent şi alţi hormoni, astfel încât natura lor este de fapt "multihormonală". Unii din aceşti produşi adiţionali, cum ar fi de exemplu insulina, calcitonina şi ACTH-ul, pot să nici nu fie produse în mod normal de către celulele endocrine ale tractului gastrointestinal. Din punct de vedere ultrastructural, granulele secretorii din celulele tumorale seamănă mai mult cu cele din celulele endocrine imature decât cu cele din celulele mature funcţional. Acest lucru sugerează că tumorile carcinoide iau naştere din celulele endocrine imature funcţional, care se diferenţiază ulterior[4].

MORFOLOGIE

Indiferent de localizarea lor la nivelul tractului gastro-intestinal, tumorile carcinoide apar de obicei sub forma unor elevări submucoase mici, rotunde sau cu aspect de placă. În cazul tumorilor mici, mucoasa de adiacentă poate fi intactă, dar atunci când tumora pătrunde în lumen într-o manieră polipoidă, apare ulceraţia. Tumorile carcinoide gastrice şi ileale au frecvent o origine multicentrică, în timp ce cele cu altă origine sunt de obicei solitare. Tumorile carcinoide apendiculare sunt localizate cel mai frecvent în partea distală sau la vârful apendicelui şi apar de obicei sub forma unor mase nodulare mici. Clasic, toate tumorile carcinoide gastro-intestinale sunt descrise de culoare galben-deschis sau galben-cenuşiu pe secţiune.

Din punct de vedere histologic, aceste tumori pot prezenta o arhitectonică variată – insulară, trabeculară, glandulară, mixtă sau nediferenţiată. Celulele tumorale se aseamănă între ele până la monotonie şi sunt caracterizate printr-o citoplasmă roz-pal sau granulară şi un nucleu rotund sau oval cu cromatină punctată . De obicei există o activitate mitotică minimă, atipii celulare sau pleiomorfism nuclear, exceptând tumorile nediferenţiate. Acestea din urmă pot fi identificate ca şi carcinoide pe baza proprietăţilor lor argirofilice. Un tip interesant este aşa-numita tumoră carcinoidă cu "celule goblet", care prezintă celule în formă de "inel cu pecete" ce produc mucus în cantitate mare. Acest aspect este observat cel mai frecvent în tumorile carcinoide apendiculare şi gastrice. Toate variantele pătrund în peretele adiacent şi frecvent penetrează între fasciculele musculare până la seroasă[1,5,6].

Tumorile carcinoide ale intestinului proximal apar cel mai frecvent la nivelul stomacului şi duodenului şi prezintă o arhitectonică trabeculară sau mixtă. Tumorile carcinoide gastrice apar frecvent pe un fond preexistent de hiperplazie a celulelor endocrine, fiind adesea multicentrice. Deşi cele mai multe tumori carcinoide ale intestinului proximal sunt nefuncţionale din punct de vedere endocrin, s-a demonstrat secreţia diferiţilor produşi, incluzând gastrina, somatostatinul, glucagonul, ACTH-ul şi serotonina. Rareori, tumorile carcinoide produc un sindrom Zollinger-Ellison, Cushing sau un sindrom carcinoid atipic. Granulele secretorii de dimensiuni variate pot fi corelate cu un anumit produs secretor specific prin metode imunoreactive. În general, tumorile carcinoide ale intestinului proximal sunt argirofile sau nereactive.

Tumorile carcinoide ale intestinului mijlociu prezintă o arhitectonică insulară. Deşi serotonina este produsul secretor dominant, aproape 80% din aceste tumori au o natură multihormonală; s-au identificat şi gastrina, ACTH-ul, calcitonina, glucagonul şi substanţa P. Majoritatea acestor tumori sunt compuse din tumori ce prezintă granule secretorii care sunt atât argentafide cât şi argirofile.

Tumorile carcinoide ale intestinului distal apar cel mai frecvent la nivelul rectului, care ocupă locul al treilea ca frecvenţă de localizare a tumorilor carcinoide gastro-intestinale. Aceste tumori prezintă o arhitectură fie trabeculară, fie mixtă. În tumorile carcinoide rectale s-a identificat un spectru larg de produşi secretorii, cum ar fi glucagonul, polipeptidul pancreatic, serotonina şi somatostatina. Tumorile carcinoide ale intestinului distal pot fi argentafine sau argirofile.

TABLOUL CLINIC

Cele mai multe tumori carcinoide gastro-intestinale sunt asimptomatice, fiind descoperite accidental în timpul unor intervenţii chirurgicale sau autopsii. O mică parte pot produce obstrucţii sau sângerări[7,8,9], prin invaginaţie sau printr-o angulaţie excesivă a peretelui intestinal la nivelul tumorii, în special la nivelul intestinului subţire. Deşi tumorile carcinoide apendiculare sunt detectate adesea accidental, pe piesele operatorii rezecate pentru apendicită, această asociere este întâmplătoare. Deoarece au origine endocrină, tumorile carcinoide pot

produce o varietate de sindroame sau endocrinopatii, ca rezultat direct al supraproducției unei anumite amine biogene sau hormon peptidic. Din punct de vedere hormonal tumorile carcinoide pot fi funcționale sau nefuncționale. Neoplasmele nefuncționale dau naștere la o varietate de sindroame, incluzând sindromul carcinoid, Zollinger-Ellison, Cushing ș.a.

Unele dintre aceste neoplasme se asociază cu un "sindrom carcinoid" distinct, caracterizat prin flush paroxistic, episoade de wheezing asemănătoare cu cele din astm, insuficiență cardiacă dreaptă, episoade de diaree apoasă explozivă, durere abdominală, edem și leziuni ale pielii și mucoasei bucale asemănătoare cu cele din pelagră. Deși s-au identificat mai mulți produși secretori cum ar fi serotonina (5-hidroxi-triptamina,5-HT), 5-hidroxi-triptofanul (5-HTP), histamina, bradikinina și kalicreina, agentul principal în producerea sindromului carcinoid pare a fi serotonina; alte substanțe cum ar fi histamina, substanța P, bradikinina, kalicreina și probabil și unele prostaglandine, joacă un rol minor.

Celulele enterocromafine normale ale tractului gastrointestinal, în funcție de capacitățile lor biosintetice, preiau triptofanul pentru a sintetiza serotonină. După ce serotonina este eliberată în circulația portală, ea este rapid preluată de trombocite și apoi metabolizată de către ficat și plămân în acid 5-hidroxi-indolacetic (5-HIAA), care este apoi eliminat prin urină. În mod normal mai puțin de 1% din triptofanul consumat este convertit în serotonină, restul fiind folosit pentru sinteze proteice sau încorporat în nicotinamidă. La pacienții cu sindrom carcinoid, atât tumorile primare cât și cele metastatice preiau cantități disproporționat de mari (până la 60%) de triptofan. Acesta este mai întâi hidroxilat (5-hidroxi-triptofan) și apoi decarboxilat în 5-HT și 5-HIAA. Pe de altă parte, tumorile carcinoide ale intestinului proximal prezintă o absență parțială sau completă a enzimelor de decarboxilare, fiind astfel incapabile să decarboxileze toată cantitatea de 5-HTP. Prin urmare, aceste tumori produc cantități mari de 5-HTP și cantități mici de 5-HT și 5-HIAA. 5-HTP-ul eliberat de tumori este apoi transformat în 5-HT și 5-HIAA de către decarboxilazele din alte viscere. Astfel, pacienții cu tumori carcinoide ale intestinului mijlociu cu sindrom carcinoid clasic prezintă un nivel ridicat de 5-HT și 5-HIAA în sânge și urină, în timp ce pacienții cu tumori carcinoide ale intestinului proximal prezintă nivele ridicate de 5-HTP, 5-HT și 5-HIAA.

Deși acest sindrom se asociază clasic cu tumori carcinoide ileale, s-a descris și asocierea lui cu tumori carcinoide gastrice, pancreatice, apendiculare, cecale, colice și, rareori, rectale, precum și cu tumori carcinoide extraintestinale, de exemplu pulmonare și ovariene. Sindromul apare la aproximativ 1% din pacienții cu tumori carcinoide, 10% din cei cu tumori carcinoide gastrointestinale și la 20% din pacienții cu metastaze multiple. Pentru tumorile carcinoide gastrointestinale, dezvoltarea sindromului necesită prezența metastazelor hepatice. Ele nu sunt necesare în cazul tumorilor carcinoide extraintestinale datorită motivelor menționate anterior. Metastazele hepatice ating frecvent dimensiuni de câteva ori mai mari decât ale tumorii primare, producând astfel cantități imense de 5-HT și 5-HTP. În plus, produșii acestor metastaze sunt vărsați direct în circulația sistemică pe calea venelor hepatice, fără să sufere nici o degradare metabolică. Trebuie subliniat că tumorile carcinoide funcționale care produc sindromul carcinoid sunt identice morfologic cu alte tumori funcționale sau nefuncționale, ce iau naștere în locuri similare [10].

LEZIUNILE CARDIOVASCULARE

Ce se asociază cu sindromul carcinoid sunt diferite de cele întâlnite în oricare altă boală cardiacă. În majoritatea cazurilor, apar îngroșări sub formă de plăci alcătuite dintr-un tip neobișnuit de țesut fibros, situate la nivelul endocardului din camerele cardiace și valve, mai ales pe tractul de ejecție al ventriculului drept. Uneori s-au întâlnit și leziuni la nivelul inimii stângi. Din punct de vedere histologic, îngroșarea fibroasă prezintă o asemănare remarcabilă cu ateroamele celulare, dar modificările apar pe arii mai mari ale endocardului mural.

Patogeneza leziunilor cardiace este nesigură, dar ele sunt în general atribuite unui nivel ridicat de serotonină sau bradikinină, deși încercările de a reproduce la șoareci leziunile cardiace prin infuzia cronică de serotonină sau bradikinină au eșuat. Recent, atenția a fost îndreptată spre tahikinină – neuropeptid K și substanță P. S-a observat o corelație grosolană între nivelul plasmatic al acestor două substanțe de origine tumorală și boala cardiacă carcinoidă. Faptul că leziunile cardiace sunt de obicei situate la nivelul inimii drepte se explică prin inactivarea atât a serotoninei cât și a bradikininei din sânge în timpul trecerii prin plămâni de către MAO situată la nivelul endoteliului vascular pulmonar. Inactivarea incompletă a acestor substanțe explică apariția ocazională a leziunilor situate la nivelul inimii stângi.

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm bolnavul R.I., 63 de ani, agricultor, din comuna Vătava, jud. Mureș, internat de urgență în Clinica Chirurgicală nr. II din Târgu-Mureș (F.O. nr. 353/1996), în ziua de 12.02.1996, cu diagnosticul de: "Hemoragie digestivă superioară, formă severă, exteriorizată prin melenă. Neoplasm gastric confirmat gastroscopic". Bolnavul prezintă din luna noiembrie 1995 dureri epigastrice intense, slăbire în greutate, inapetență, senzație de plenitudine și pierderea repetată a cunoștinței. În luna ianuarie și februarie 1996 a fost internat în Centrul de Cercetări și Asistență Medicală Șimleul Silvaniei între 19.01 – 9.02. 1996, unde i s-a efectuat gastroscopie (Nr. 95/22.01.1996): "Proces cariokinetic ulcero-vegetant al porțiunii verticale a micii curburi. Hematii - 3 mil/mmc; hemoglobină - 60%; leucocite - 3.500/mmc; glicemie - 69 mg%; uree 33 - mg%; creatinină - 1,1 g%. S-a făcut tratament cu antisecretoare, protectoare de mucoasă gastrică, vitamine; sub tratament evoluția bolnavului a fost staționară. Se externează cu indicațiile: regim alimentar, consult oncologic, prafuri alcaline. Diagnosticul de externare din Secția de Gastroenterologie Șimleul Silvaniei a fost de: "Ulcer gastric malign". În ziua de 12.02.1996, bolnavul exteriorizează la domiciliu o melenă masivă. La internare în Clinica Chirurgicală nr. II Târgu-Mureș: tensiunea arterială 90/60 mmHg, puls 120/min; hemograma: hemoglobină - 8,9 g%, hematocrit - 26%, leucocite - 6.400/mmc, VSH - 60/102, glicemie - 90 mg%, uree - 40 mg%, creatinină - 1,3 mg%, proteinemie - 4,2g%, timol - 1, GOT - 2 U/L, GPT - 1,5U/L. Ecografia abdominală (Dr. Adriana Gomotârceanu): "Ficat cu dimensiuni și ecostructură normală. Colecist transonic. Stomac cu pereți îngroșați, neregulat la nivelul micii curburi. Pancreas de aspect normal. Rinichi, splină normale". Se instituie aspirație gastrică, lavaj gastric cu soluții reci și adrenostazin, hemostatice, sânge 1600 ml, aminoacizi; hemoragia se oprește.

După reechilibrarea bolnavului se intervine chirurgical în ziua de 14.02.1996 (Protocol operator nr. 238/1996), găsindu-se o tumoră voluminoasă a corpului gastric, pentru care se practică gastrectomie totală cu abord anterograd, cu decolare colo-epiploică, splenectomie și anastomoză eso-jejunală termino-laterală pe ansă în "?" de tip Roscoe-Graham. Drenaj al lojei splenice, subhepatic, al Douglas-ului.

Postoperator se continuă tratamentul cu aminoacizi, vitamine, antibiotice, sânge, bolnavul având o evoluție bună. În ziua a 12-a postoperator se efectuează un examen radiologic cu Odiston (Dr. Căreianu Valentin), care arată: "Tranzit esofagian liber. Stare după gastrectomie totală cu anastomoză eso-jejunală termino-laterală. Gura de anastomoză permeabilă; se opacifiază ansa aferentă și eferentă. Jejun de aspect normal". Se reia alimentația orală.

Examenul anatomo-patologic (Nr.74/19. 02.1996): "Tumoră carcinoidă puțin diferențiată" (dr. Anca Sin).

După 1 an bolnavul este reinternat pentru un sindrom subocluziv. Se practică irigoscopie care arată o stenoză parțială la nivelul colonului. Se efectuează apoi o fibrocolonoscopie totală (Dr. Tanțău Marcel, Cluj-Napoca): "Dg: suspect stenoză colică. Cecul, valvula ileo-cecală, orificiul apendicular, ileonul terminal explorat pe ultimii 10 cm, colonul ascendent, colonul transvers, colonul descendent, sigma și rectul normale. Progresiune: dificultate mare din cauza unui sindrom aderențial important". Examinarea ecografică și computer-tomografică a abdomenului nu evidențiază metastaze. Se efectuează reechilibrare metabolică și hidroelectrolitică (aminoacizi, glucoză, vitamine, roborante) cu evoluție favorabilă.

Neavând o alimentație adecvată după o gastrectomie totală, decedează prin cașexie în luna iulie 1998 la domiciliu.

Cazul prezentat este interesant prin raritatea leziunii anatomopatologice care a impus efectuarea unei operații de amploare.

BIBLIOGRAFIE

1 KUMAR C – *Pathologic basis of disease*, Oxford University Press, 1994

2 MANDACHE F, MATEESCU D, STRATULAT L – *Tumorile carcinoide ale tubului digestiv*, Chirurgia, 1975; 24, 5:321

3 SEIFERT E, ELSTER K – *Carcinoids of the stomach*, Am J Gastroenterol, 1977:372

4 SHORB P E, - *Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract*, Am J Surg, 1964; 107:329

5 BARR H, GREENAL M J – *Carcinoma of the stomach, în Oxford Textbook of Surgery*, Oxford University Press, 1994: 931-943

6 RUTLEDGE RH – *Primary appendiceal malignancies, în Oxford Textbook of Surgery*, Oxford University Press, 1994: 117-1120

7 HONIG L G, WEINGARTEN G – *A gastric carcinoid with massive bleeding*, Am J Gastroenterol, 1974; 61:40

8 BIRO A, DARKO Sz, TOROK Z, PALL Z – *Carcinoidul gastric*, Chirurgia, 1980; 29, 1:51

9 GIORGANO J A – *Gastric carcinoid syndrome diagnosed by endoscopy*, Am J Gastroenterol, 1981; 76, 1:41

10 POPOVICI GH, SOARE M – *Tumorile benigne ale stomacului*, Chirurgia, 1977; 24, 4:255

Thyreopathiás betegnél jelentkező orbitatumor differenciál diagnosztikai problémái

Elekes Ella Mária[1], Csiszár Anna[1], Daróczi János[1], Ács János[2], Vitályos Orsolya[3], Bogyó Réka[3]

Precum se cunoaște, în bolile de origine autoimună ale tiroidei cum sunt boala Basedow-Graves și tiroidita Hashimoto, în 60-70% a cazurilor se observă afectare oculo-orbitară. În cadrul acestora 65-70% constituie forma infiltrativă al cărei element diagnostic principal este exoftalmia care în 10% a cazurilor este unilaterală. Cazul care urmează să fie prezentat ridică problematica diagnosticului diferențial al exoftalmiei unilaterale asociată cu scăderea discretă a acuității vizuale la o pacientă în antecedente tiroidectomizată. Pe baza elementelor de diagnostic clinic-oftalmologic, endocrinologic, neurochirurgical și imagistic (CT) discutăm posibilitatea coexistenței respectiv interferența mai multor procese patologice la care - după caz - trebuie să ne gândim.

Cuvinte cheie: tumori orbitale, exoftalmie unilaterală

As it known, in the thyroid diseases with autoimmun origine like the Basedow-Graves diseases and the Hashimoto thyroiditis in 60-70% of the cases an orbito-ocular affection can be observed. 65-70% of this is constituted from the infiltrative form with exophthalmos - as principal diagnostical element - which is unilateral in 10% of cases. The case which will be present discuss the differential diagnostical problems of the unilateral exophthalmos with visual accuity-loss by a female patient with thyroidectomy in history. Based on the clinical diagnostical elements - ophthalmological, endocrinological, neurosurgical - and the immagistic procedures (CT) we discuss the possibility of the coexistence or interference of two or more pathological processes on which we must think.

Key words: tumors of the orbit, unilateral exophthal-

Mint ismeretes, a pajzsmirigyet érintő, autoimmun eredetű megbetegedések - mint a Basedow-Graves kór és a Hashimoto thyroiditis - 60-70%-ában észlelhető orbita érintettség, illetve szemtünetek. Ezen belül az esetek 60-70%-ára az orbita infiltrációja jellemző, amelyeknek egyik fő klinikai ismérve az esetek 10%-ban csupán unilaterálisan megnyílvánuló exophthalmus.

A bemutatásra kerülő eset a Marosvásárhely-i Szemészeti és Idegsebészeti Klinikák közös észleleteként, pajzsmirigy megnagyobbodás miatt thyreoidectomizált beteg progrediáló, látáscsökkenéssel társuló, unilaterális exophthalmiája által felvetett elkülönitő kórisme problematikáját tárgyalja.

B. Á. - 49 éves varrónő - aki 1995-től kezdetben enyhe, lassan progrediáló látáscsökkenést észlelt a bal szemén - amelyet az alkalmazott optikai korrekció nem javított. 1995 szeptemberében klinikánkon történt kivizsgálás kapcsán mindkét szemen hypermetropiás astigmatizmust valamint a bal szem papillájának ödemáját állapítottuk meg. Az akkori szemészeti státusa: AV-OD-5/5cc, OS-5/10cc; LT-10-15°-os enyhe körkörös beszűkülés fehére és vörös/zöld színekre; Fundus OS - hyperaemias, elmosódott szélű, enyhén - 1-2 D - proeminálo papilla, szükebb arteriák, telt, kanyargós vénák, pozitív kereszteződési tünet, maculáris idegen reflexek és capillarotikus gócok. A beutalás alatt megtörtént endokrinológiai vizsgálat - megfigyelés alatt álló Hypophysis adenomát, Hypothyroidiát és közepes foku pajzsmirigy megnagyobbodást mutatott ki. A neurológiai vizsgálat negatív volt. A L-L egyszerű koponya Rtg.felvételen (utólagosan!?) az elülső koponyagödörben jól körülhatárolt, közepesen radioopák kb. 2,5x3 cm-es elváltozás volt látható.

A beteg általános és lokális szteroid (Prednison, Dexamethason) kezelésben részesült.

Betegünk 1996 januárjában - a Marosvásárhely-i Endokrinológiai klinikán került kivizsgálásra. Endokrinológiai diagnózisa -

[1]Marosvásárhelyi Szemklinika
[2]Marosvásárhelyi Idegsebészeti Klinika[1]
[3]ált. orv. hallgatók Marosvásárhelyi Orvosi és Gyogyszereszeti Egyetem
Szerkesztőségbe érkezett: 12.06.1998
Levélcím: Elekes Ella Mária, Marosvásárhelyi Szemklinika, str. str. Lupeni nr. 26, 4300 Târgu-Mureș

Obezitás, Difúz Ib stádiumú, euthyroid golyva szekunder amenorrhoea (totális hysterectomia utáni állapot), Papilitis OS. A töröknyereg Rtg. vizsgálata - normális méretek melletti "osteoporotikus" csontelváltozást mutatott. Ez alkalommal koponya CT vizsgálat is történt - amelynek kiértékelése sajnálatos módon csak retrospektív történt meg.

1997 szeptemberében totalis thyroidectomiát végeztek. A kórszövettani lelet - multinoduláris golyva. Ezt követően a bal szemen fokozódó látáscsökkenés miatt a beteg 1997 okt-ben ismételten felvételre került.

-Szemészeti felvételi státusa -

AV-OD- +0,75 Dsph= +0,50 Dcyl = 5/5

-OS- +0,75 Dsph= +0,50 Dcyl = 1,50/50

TO - 21 - 20 Hgmm

CV - OD - megtartott határok

- OS - megtartott határok, 20°-os relativ centrális scotoma

Exophthalmometria (Hertel) - 17 -20 mm

OD - kóros elváltozások nélkül

OS - diszkréten megnagyobbodott szemrés, enyhe exophthalmus, a bulbus kissé kifelé-lefelé dislocált, retroponálásra - fokozott ellenállás; szemfenék: jól körülhatárolt, sápadt, temporálisan excavált papilla, elmosódott foveoláris reflex, szükebb erek, telt vénák.

-L-L koponya Rtg. felvételen az elülső koponyagödörben és a bal orbitában kerek, jól körül határolt Ø40-45 mm-es, porc-csontintenzitású elváltozás mutatható ki.

-Az Idegsebészeti vizsgálat eredménye: Elülső koponyagödri, részlegesen elcsontosodott tér-szűkítő folyamat, OS Exophthalmus (valószínűleg ékcsont-szárnyi meningeoma). Idegsebészeti megoldás indokolt.

-Az ismételt koponya CT - (egyszerű és kontrasztanyaggal) - egy hyperostoticus, terjedelmes térszűkítő folyamatot jelez a Crista galli-ból való esetleges kiindulással, az orbita mediális és felső falának érintésével, szekunder exophthalmiával. Az elváltozás egyben craniális- valamint ethmoidálisan is kiterjed, erősen jodofil, kb 5 cm-es átmérővel, I/II fokú perifokális oedemával. A kamrarendszer, mediális elhelyezkedésű [az oldalkamrák elülső szarva szét- és hátranyomott].

Az eset megoldása idegsebészeti úton történt. Általános anestheziában bifrontális craniotomia útján történő feltárás után a csontos tumor intracraniális része, majd az orbita felső és hátsó mediális fala került eltávolításra - ily módon egyben dekomprimálva a n. opticust valamint az orbitát is. A posztoperatív szak szövődménymentes volt, a beteg sebészileg gyógyultan távozott, a szemészeti funkciók változatlanok maradtak:

AV-OD- +0,75 Dsph= +0,50 Dcyl = 5/5

-OS- +0,75 Dsph= +0,50 Dcyl = 1,50/50,

a szemfenék: jól körülhatárolt, sápadt, temporálisan excavált papilla, elmosódott foveoláris reflex, szükebb erek, telt vénák.

Kórszövettani lelet: 2.117-2.118/1998.02.07. - Dg.: Tranzitórikus meningeóma.

ÉRTELMEZÉS

Esetünkben a szemészeti, endokrinológiai, idegsebészeti vizsgálatok és képalkotó eljárások által szolgáltatott információk kapcsán tisztázódott a kórisme, amely az egyes kórfolyamatok - pajzsmirigymegbetegedés (sebészileg eltávolított euthyreoid golyva); ékcsonti-, bal orbitába törő meningeoma; szekunder paraaxiális exophthalmus, szekunder nervus opticus atrophia - egyidejű jelenlétét mutatta ki.

A kezdetben végzett klinikai és laboratóriumi vizsgálatok nem utaltak az exophthalmussal kapcsolatos szemelváltozás endokrin-autoimmun eredetére.

Az eset kapcsán leszögezhetjük, hogy igen fontos az egyes szakterületek (paraklinikum-klinikum) közötti szorosabb együttműködés a komplex differenciál-diagnosztikai problémák gyors megoldása, a létező információk értékesítése érdekében.

BIBLIOGRÁFIA

1. Paul Cernea - *Patologia orbitei*; Tratat de Oftalmologie, Ed. Medicală, Bucureşti, 1997:889-925
2. Daniel S Carper, T Linda Chi, Stephen L Thorel - *Orbital Disease: Imagmg and Analysis Orbital Disease: Imagmg and Analysis*; Thieme Medical Publishers, Inc. New York; Goerg Thieme Verlag Stuttgart * New York, 1993
3. K Jack Momose - *Orbithal Pathology*; Radiology: Diagnosis - Imaging - Intervention, Vol 3, JB Lippincott Company, Phyladelphia, Chap 11

Prezentare de caz

Nefropatia de reflux și hipertensiunea arterială la copil. Observații pe marginea a cinci cazuri clinice

Cristina-Oana Mărginean, Ioan Muntean

Autorii prezintă cinci cazuri clinice de infecții urinare recidivante la care s-a pus în evidență un reflux vezico-ureteral bilateral și consecutiv nefropatie de reflux. Ceea ce a atras atenția și a stat la baza interesului pentru acest tip de nefropatie a fost hipertensiunea arterială, considerată ca o complicație de temut în evoluția nefropatiei de reflux. Diagnosticul de nefropatie de reflux s-a impus și la cazurile expuse, fiind întocmite datele ecuației:infecții urinare + reflux vezico-ureteral + leziuni ale parenchimului renal = nefropatie de reflux, respectiv pielonefrită cronică la copiii cu infecție urinară recidivantă și reflux vezico-ureteral. Posibilitatea alterării în plus a funcțiilor renale prin modificările hemodinamice produse de hipertensiunea arterială obligă la abordarea unui protocol de diagnostic rapid al acestora și efectuarea unui tratament complex medical și chirurgical.

Cuvinte cheie: nefropatie de reflux, hipertensiune arterială, copil.

The authors present five clinical cases of recurrent urinary tract infections (ITU) in which bilateral VUR (vesico-uretheral reflux) and consecutive reflux nephropaty were put in to evidence. The thing that attracted and consisted the base of the interest for this nephropaty was arterial hypertension that is considered a feared complication in the evolution of refhlux nephropaty. The diagnosis of reflux nephropaty was imposed upon to the exposed cases, the dates of the following equation being worked out: ITU + VUR + lesions of renal parenchima = reflux nephropaty, chronic pyelonephrytis in the children with reccurent urinary infection respectively. The possibility of affecting even more the renal functions owing to the hemodynamic changes produced by a HTA calls for a rapid diagnostic protocol as well as a complex medical and surgical treatment.

Key words: reflux nephropaty, HTA, child.

O cauză mai rară de hipertensiune arterială (HTA) de origine renală parenchimatoasă la copil este reprezentată de nefropatia de reflux. Sub această denumire sunt grupate anomaliile parenchimului renal în geneza cărora refluxul vezico-ureteral (RVU), singur sau asociat cu infecția, este presupus a fi mecanismul esențial.[1,2,6,9]

Termenul de "nefropatie de reflux" a fost lansat în 1973 de Bailey (cit. de Iordăchescu și colab.[7]) pentru a descrie modificările anatomice realizate de cicatricile renale în prezența unui RVU. De fapt, Hodson a fost primul care, în 1959, a descris cicatrici renale frecvente la copiii cu infecții ale tractului urinar (ITU) recurente.

Deși era bine cunoscută la adulți, nefropatia de reflux a fost mult timp neglijată la copii, abia odată cu introducerea cistografiei micționale fiind relevată importanța ei ca factor de agravare al infecțiilor, finalizate cu insuficiență renală cronică.

Frecvența nefropatiei de reflux a fost și este diferit apreciată: Bailey o raportează în 8% din cazurile de RVU, Scott și Stensfeld în 42%, Larbre în 52% și Royer în 22% din cazuri (cit. de Brumariu[2]). Această incidență aparent foarte diferită ține de faptul că, așa cum sublinia Rollenston în 1974, cicatricile renale – consecințe ale refluxului intrarenal (RIR) – se dezvoltă de obicei în primii ani de viață și mai rar după 5 ani.

Prima funcție renală afectată în cadrul nefropatiei de reflux este puterea de concentrare. Se pare că atingerea acestei funcții este mai frecvent legată de existența infecției decât de refluxul însuși sau de o leziune ireversibilă, pentru că ea se ameliorează constant după tratarea infecției, deși refluxul persistă.[6,9,16] De asemenea, puterea de concentrare poate fi normală chiar în prezența unui grad de lezare renală. De altfel, asupra mecanismului leziunilor renale din cadrul nefropatiei de reflux vom reveni cu observații recente în partea de comentarii a acestei lucrări.

Ceea ce ne-a atras atenția și a stat la baza interesului nostru pentru acest tip de nefropatie a fost HTA, considerată o complicație de temut în evoluția nefropatiei de reflux. Smellie (cit.de Brumariu[2]) notează că din 83 copii prezentând o astfel de nefropatie, 25 aveau HTA (dintre care 6 cazuri mortale și 6 cazuri cu HTA severă) și 8

Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție:06.10.1998
Adresa pentru corespondență: Cristina - Oana Mărginean, Clinica Pediatrie I, UMF, Târgu - Mureș, str. GH. Marinescu nr.38

prezentau insuficiență renală cronică (dintre care 2 cazuri mortale și 2 cazuri într-un stadiu avansat de boală). Shanon (cit. de Popescu[13]) apreciază că HTA poate apare în nefropatia de reflux între 2,4% și 38% din cazuri. Asocierea strânsă în aceste cazuri între pielonefrita cronică (PNC) și HTA nu este o dovadă că infecția este cauza HTA. S-a văzut că eradicarea infecției nu modifică valoarea TA și, prin urmare, HTA pare mai degrabă legată de leziunea renală decât de bacteriurie.[11,14,15]

Posibilitatea ca HTA să fie controlată cu ajutorul agenților hipotensori a condus la renunțarea la nefrectomia practicată în scop terapeutic. Pentru adulți se consideră vindecare dacă valoarea TA la un an de la nefrectomie este egală sau mai mică decât 140/90 mmHg. O statistică făcută în 1961 asupra nefrectomiilor efectuate în scop terapeutic a evidențiat că HTA a fost vindecată în 40% din cazuri, iar în 17% s-a obținut un beneficiu substanțial, deși TA nu s-a normalizat. S-a exprimat atunci părerea că HTA este legată de leziunile de PNC. Într-adevăr, în contrast cu asocierea foarte rară a HTA cu infecția urinară, s-a constatat o prevalență înaltă a HTA la pacienții cu nefopatie de reflux și PNC care prezintă cicatrici renale. Jumătate din acești pacienți au prezentat o HTA la limita superioară sau mai mare. În sprijinul existenței cicatricilor renoparenchimatoase au venit în primul rând observațiile histopatologice și în al doilea rând cele imagistice (ecografice, radiologice, scintigrafice, computer tomografice, ș.a.).[19]

Urmărindu-se aspectul histopatologic al rinichiului în cursul acestei nefropatii s-a constatat că principalele leziuni se prezintă sub forma "cicatricilor corticopapilare segmentare" (Figura 1). Există, de asemenea, leziuni de atrofie renală, talia rinichiului fiind adesea inferioară normalului la investigarea imagistică. Zonele sănătoase ale rinichiului afectat și rinichiul controlateral se pot hipertrofia compensator.[10]

Relația între "cicatricea segmentară corticopapilară" și RVU, respectiv nefropatia de reflux, este demonstrată de faptul că un reflux este întâlnit în 90% din cazurile în care urografia intravenoasă (UIV) evidențiază aceste cicatrici și invers, aceste leziuni sunt vizibile la 30% din rinichii supuși unui reflux.[3,4,7]

Două studii experimentale de referință au precizat mecanismele leziunilor parenchimatoase în cursul RVU.

Hodson și Edwards, în 1974, au realizat experimental un RVU la purcei. O infecție urinară a putut fi, de asemenea, provocată prin inocularea intravezicală de E.coli. Astfel, s-au putut reproduce toate gradele de RVU cu sau fără infecție. Autorii de mai sus au demonstrat că cicatricile renale ar apărea în zonle de reflux intrarenal și sunt mai întinse și frecvente proporțional cu gradul RVU și mărimea hipertensiunii. În concluzie, leziunile parenchimatoase sunt create prin hipertensiune retrogradă; infecția nu este necesară, dar prezența ei devine un factor agravat.

Figura 1. "Cicatrici" renale în pielonefrita cronică evidențiate pe pielografia i.v. (schemă) (după Iordăchescu și colab.[7])

O a doua etapă a fost marcată de lucrările lui Ransley și Risdon (1975), care au demonstrat că refluxul intrarenal (RIR)** se produce în zonele parenchimatoase situate deasupra unor papile anormale de aspect concav sau plat, în care tubii colectori sunt dispuși perpendicular (Figura 2), lăsând posibilitatea refluării urinei și a infecției, care devine componentă obligatorie, necesară în patogenia "cicatricilor" renale.

Figura 2. Factori papilari în refluxul intrarenal.
A. Papila convexă (de non-reflux). Deschiderile tubilor colectori spre papilă, B. Papila concavă (plană) de reflux. Deschiderile tubilor colectori - rotunde - deschise în unghi drept spre papilă (după Iordăchescu și colab.[7]).

Cele două studii menționate mai sus permit înțelegerea primelor etape ale nefropatiei de reflux. Mecanismele terminale care conduc la atrofia parenchimatoasă cu fibroză interstițială sunt mai puțin cunoscute. Se atribuie un anumit rol mecanismelor imunologice umorale și tisulare declanșate de trecerea în limfaticele renale a proteinei Tamm-Horsfall, exclusiv intratubulară,

**RIR este definit prin pasajul urinii din bazinet în tubii renali prin canalele colectoare papilare (Kelalis și King, cit. de 7).

sau de modificările de structură a proteinelor renale, devenite astfel antigene.[7,17]

Existența cicatricilor renale corticopapilare are o semnificație de certă gravitate deoarece aceste leziuni stau la baza afectării funcției renale și a insuficienței renale terminale din cadrul nefropatiei de reflux. O analiză recentă efectuată de "North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study" (1990) indică faptul că 4,1% din copiii la care s-a efectuat transplant renal prezentau nefropatie de reflux, la care se adaugă încă 2,9% care aveau pielonefrită cronică (nefrită interstițială – cit.de Popescu[13,15]).

CAZURI CLINICE

1. S.L., sex masculin, în vârstă de 5 ani, cunoscut cu ITU recidivante de la vârsta de sugar, fără tratament profilactic între puseele infecțioase acute.

Creșterea staturală și ponderală a copilului este deficitară, valorile TA oscilează între 120-125 și 90-95 mmHg, densitatea urinară sub 1015, albuminurie persistentă, retenție azotată (uree sanguină 75 mg%), urocultura pozitivă.

Urografia intravenoasă (UIV): funcție diminuată la nivelul rinichiului drept (opacifiere slabă), sistemul pielocaliceal și umbra renală dreaptă hipoplazice.

Uretrocistografie micțională: RVU bilateral (gr.I-II stâng și gr.III drept).

Diagnostic: ITU recidivantă. RVU bilateral. Nefropatie de reflux.

2. B.M. de sex feminin, în vârstă de 7 ani, este spitalizată pentru investigarea unui enurezis primar nocturn. Câteva episoade de ITU tratate ambulator sunt menționate în antecedentele patologice ale fetiței.

Clinic: dezvoltare somato-neuropsihică corespunzătoare vârstei, paloare marcată, astenie, randament școlar scăzut. TA la internare 135/95 mmHg, densitate urinară între 1011-1018, proteinurie pozitivă, uree serică 59 mg%, urocultură sterilă.

UIV: reducerea de volum a rinichilor cu neregularități de contur renal.

Cistografia micțională: RVU bilateral gr.II.

Diagnostic: RVU bilateral. Pielonefrită cronică (Nefropatie de reflux).

3. M.I. de sex masculin, în vârstă de 10 ani, fără istoric de ITU documentată, cu episoade febrile frecvente începând de la vârsta de 2 ani. Cu ocazia unui episod de hematurie macroscopică se efectuează o urografie care evidențiază rinichi de formă, poziție și dimensiuni normale, dar cu funcție diminuată bilateral (slabă opacifiere a bazinetelor, a calicelor inferioare la nivelul rinichiului drept și a calicelui mijlociu de la nivelul rinichiul stâng).

Clinic: ITU, TA oscilând între 155-135/100-105 mmHg, densitate urinară sub 1014, proteinurie permanentă și microhematurie constantă, uree sanguină 120 mg%, urocultură pozitivă.

Cistografie micțională: RVU bilateral gr. II-III.

Diagnostic: ITU recidivantă. RVU bilateral. Nefropatie de reflux.

4. N.A. de sex feminin, în vârstă de 8 ani, cu ITU recidivante din mica copilărie, neglijate, netratate, vine pentru paloare, astenie, hipotrofie staturo-ponderală, randament scăzut la învățătură.

La internare: HTA (155/105 mmHg), infecție urinară prezentă, densitate urinară: subizostenurie, retenție azotată (uree sanguină 135 mg%), urocultură pozitivă.

U.I.V.: rinichi reduși de volum și cu contururi neregulate, funcție de excreție a substanței de contrast diminuată și întârziată.

Uretrocistografia micțională: RVU bilateral gr.III.

Diagnostic: ITU recidivantă. RVU bilateral. Pielonefrită cronică (Nefropatie de reflux).

5. P.Z. de sex feminin, în vârstă de 3 ani, este internată pentru stare septică cu suspiciunea de urosepsis (urină de aspect purulent).

Clinic: palid-pământiu cu tentă icterică, febră septică, hepatosplenomegalie, hemoragii cutaneo-mucoase, sindrom de CID, preeclampsie; infecție urinară cu E. coli (germene prezent și în hemocultură), uree sanguină 165 mg%, tensiune arterială 115/95 mmHg (n: 95/45 mmHg).

U.I.V. pune în evidență un megaureter cu hidronefroză dreaptă, iar cistografia micțională un RVU gr. V la nivelul rinichiului drept și de gr. III în rinichiul controlateral.

Copilul decedează după o săptămână de la internare, în parenchimul rinichiului stâng punându-se în evidență histopatologic "cicatrici corticopapilare" (parenchimul rinichiului drept fiind complet atrofiat).

DISCUȚIA CAZURILOR

Am prezentat în studiul de față 5 bolnavi cu HTA și nefropatie de reflux, diagnosticați în Clinica de Pediatrie nr. I. Vârsta copiilor a fost cuprinsă între 3 și 10 ani (doi bolnavi cu vârsta sub 5 ani) . Repartiția pe sexe a fost de 3 fete și 2 băieți .

Diagnosticul de nefropatie de reflux a fost stabilit pe baza prezenței următoarelor semne clinice, de laborator și paraclinice:

-infecție urinară prezentă și în momentul internării sau figurând numai în antecedente, de obicei recidivantă;

-proteinurie persistentă și uneori hematurie, cu uroculturi pozitive sau sterile în momentul internării;

-retenție azotată la toți pacienții (cu valori ale ureei sanguine între 59 și 165 mg%);

-funcție de concentrare scăzută până la izostenurie sau subizostenurie;

-hipertensiune arterială cu valori oscilând între 120/90 și 155/100 mmHg, prezentă la toți bolnavii.

Radiologic a fost evidentă, în majoritatea cazurilor, diminuarea volumului rinichilor, frecvent asimetrică și cu neregularități de contur renal, atât la radiografie abdominală "pe gol" cât și la urografie i.v., deficiență funcțională secretorie decelată în primele 5 minute de la injectarea substanței de contrast și modificări ale morfologiei sistemului pielocaliceal la urografia i.v., prezența uni sau bilaterală a RVU la cistografie micțională în absolut toate cazurile, date comparabile cu cele din literatură.[15,17]

Histopatologic, aspectul observat la singurul caz finalizat cu deces a fost de "cicatrici renale" rezultate din absența focală a parenchimului cortical, înlocuit cu un țesut de granulație nespecific, de culoare roz, având baza la nivelul arterei arcuate; în grosimea și în jurul cicatricilor bogat infiltrat inflamator polimorf (limfo-plasmo-granulocitar). Împreună și cu celelalte leziuni mai mult sau mai puțin exprimate (scleroză glomerulară, atrofii și dilatații tubulare, fibroză interstițială) aspectul a fost de pielonefrită cronică focală.

Repetând principalele date ale tabloului clinic (HTA), ale examenului de urină (albuminurie persistentă și infecție urinară recidivantă), ale probelor funcționale renale (retenție azotată, hipostenurie), ale explorării radiologice și histopatologice (amintite), diagnosticul de nefropatie de reflux s-a impus și la cazurile noastre fiind întrunite datele importante ale ecuației: ITU + RVU + leziuni ale parenchimului renal (cicatrici cortico-papilare segmentare) = nefropatie de reflux, respectiv pielonefrită cronică focală la copii cu infecție urinară recidivantă și reflux vezico-ureteral.[5,7,8,11]

Lipsește din această ecuație RIR pe care noi nu l-am putut pune în evidență, deși se consemnează că în cursul efectuării retrocistografiei micționale, RIR apare sub forma unor "striuri" (realizate de substanța de contrast) care se întind de la bazinet până la parenchimul renal.[7,10]

COMENTARII PE MARGINEA NEFROPATIEI DE REFLUX

Mecanismul leziunilor renale la copiii cu nefropatie de reflux a fost postulat ca fiind rezultatul următoarei secvențe: ITU + RVU + RIR = nefropatie de reflux (pielonefrită focală).[8] Acest concept patogenic a fost întemeiat pe studiile întreprinse în anii '60 și '70, și anume: în anii '60 o serie de studii au arătat că pielonefrita acută sau cronică este prezentă la autopsie la 15% din adulți și la 1,6-10% din copii. În ciuda faptului că PNA la copil era larg asociată cu sepsis și că PNC era de obicei secundară leziunilor obstructive sau neurogene, impresia dominantă în literatura medicală în următoarea decadă (anii '70) era că infecțiile urinare, chiar și bacteriuria asimptomatică sau cistita recurentă la fetele de vârstă școlară erau capabile să evolueze spre pielonefrită cronică. Studiile morfopatologice ale lui Kimmelstiel și colab. (1961), Kleeman și Freedman (1966) și Heptinstall (1969) au demonstrat că leziuni similare de pielonefrită cronică erau văzute în cele mai multe cazuri de nefrită interstițială; numai prin examenul histopatologic al parenchimului renal era posibil să se decidă dacă nefrita interstițială era determinată de o infecție bacteriană anterioară sau de o altă cauză.

Conceptul patogenic al leziunilor renale la copiii cu ITU, predominant în anii '60 și '70, era consecința observațiilor făcute în anii '50 de Huth (1958) care stabilea o relație între RVU și hidronefroză la pacienții cu vezică neurogenă spastică; anterior acestei concepții, RVU era considerat ca o variantă normală sau rezultat al obstrucției anatomice a colului vezical.

Ulterior, Ransley și Risdon (1975), prin studii anatomice au demonstrat – așa cum am arătat mai înainte (vezi figura 2) – că RIR era legat de morfologia papilelor renale, după ce în 1974 Rollenston și colab. precizaseră că RIR apare mai frecvent la copilul mai mic de 5 ani, observație ce concorda cu faptul că cicatricile renale se dezvoltă de obicei în primii ani de viață și mai rar după vârsta de 5 ani.[7]

Un alt concept privitor la cauzele leziunilor renale la copiii cu ITU și RVU a rezultat din studiile prospective ale lui Winberg și colab.(1982)[20] care, urmărind 600 de copii cu ITU simptomatice de la primul episod acut au găsit că "cicatricile" s-au produs în 23 de cazuri. RVU cu dilatația ureterului era constant numai la 1/3 din pacienți în cursul infecției, iar 2/3 nu prezentau reflux sau aveau un reflux ușor. Winberg și colab. (1982) au descris cazuri de RVU enorm și RIR fără nici o leziune renală, dar și cazuri fără RVU și RIR sau RVU ușor care prezentau "cicatrici renale". Aceste observații au îndreptat atenția spre virulența bacteriilor și rezistența gazdei în producerea ITU și în patogenia leziunilor renale. Studiile următoare au evidențiat faptul că un anumit tip de fimbrii (pili), fimbriile P, sunt mai frecvent găsite pe tulpinile de E.coli ce determină pielonefrită decât pe acelea care determină cistită sau bacteriurie asimptomatică (Svenson și colab.,1984).[20] Colonizarea vezicii urinare și ascensiunea infecției cu E.coli P-fimbriate este facilitată de aderența bacteriei la receptorii celulelor epiteliale ale ureterului. Rolul tulpinilor virulente de E.coli P-fimbriate ca și cauză de

leziune renală a fost demonstrată pe studii experimentale pe maimuțe (Roberts și colab. 1985).[7] Au fost identificați și alți factori de virulență ce includ: antigenul capsular, aerobactina, hemolizina, colicina V. Virulența agentului bacterian este datorată adeziunii bacteriene la celulele epiteliale și abilității de a induce un răspuns inflamator la gazdă.

Lomberg și colab. (1984) au constatat, de asemenea, că infecția cu tulpini virulente de E.coli (P-fimbriate și producătoare de hemolizină) era probabil cauza pielonefritei acute la copil în absența RVU; de asemenea, acești autori au observat la pacienții cu RVU și ITU că tulpinile de E.coli, aparent mai puțin virulente sau alți agenți patogeni erau în cauza cea mai probabilă în dezvoltarea "cicatricilor" renale.[7]

La sfârșitul anilor '80 leziunile renale erau considerate că apar evident la copiii cu ITU fără anomalii obstructive datorită RVU și refluxului intrarenal sau datorită infecției cu tulpini de E.coli patogene virulente care pot perturba funcția ureterală și induce un reflux retrograd pielotubular.

În sfârșit, în 1989 Arant (cit. de Popescu,[13]) a sugerat că refluxul chiar și steril poate fi într-adevăr responsabil de "injuria" parenchimului renal și a "cicatricilor" renale la om.

Cicatricile renale cauzate de RVU și ITU sunt evidente în general în ariile polare ale rinichilor, ordinea frecvenței fiind: polul superior, polul inferior și zona medie (Figura 3). Această ordine ține de faptul că în regiunile polare ale rinichiului papilele renale sunt concave sau plane într-o proporție de cel puțin 2/3 permițând RIR, spre deosebire de cele convexe, mai puțin numeroase, care nu permit refluxul. În cursul efectuării uretrocistografiei micționale RIR apare sub forma unor "striuri" (realizate de substanța de contrast) care se întind de la bazinet la parenchimul renal.[13]

Existența leziunilor vasculare la nivelul cicatricilor parenchimatoase a ridicat întrebarea asupra rolului jucat de acestea în producerea HTA. Heptinstall (cit.de Brumariu[2]) a analizat frecvența și severitatea leziunilor vasculare în rinichii cu PNC atrofică, ajungând la următoarele concluzii:

a) există o lipsă a modificărilor vasculare în zonele necicatriciale la cazurile cu TA normală, pe când majoritatea cazurilor cu HTA prezintă leziuni vasculare;

b) modificările vasculare sunt mai mari în zonele cicatriciale decât în cele normale;

c) modificările vasculare severe din cicatricile parenchimatoase au fost văzute numai în cazurile de HTA severă, deși HTA poate fi asociată și cu leziuni vasculare moderate.

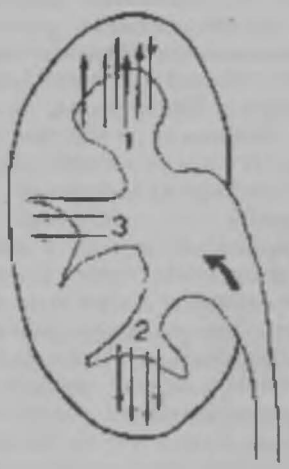


Figura 3. Schema reprezentând ariile renale afectate obișnuit de "cicatrici" datorate RVU (în evoluția pielonefritei)[13].

Heptinstall (citat mai sus) a subliniat complexitatea factorilor care intervin în relația HTA-leziune vasculară în PNC. Ischemia parenchimului renal este un factor important în inițierea HTA, lucru asupra căruia am insistat în capitolul privind HTA din pielonefritele acute și cronice. Aici vom aminti numai că modelul experimental al RVU a confirmat această idee.

Un argument clinic în favoarea rolului deținut de leziunile vasculare în producere HTA este asocierea constantă a HTA în hipoplazia renală segmentară aglomerulară (boala Ask-Upmark). Prezența unui RVU a fost semnalată la 60% din cazurile urmărite de Tcherdakoff (cit.de Brumariu[2]).

În cursul evoluției nefropatiei de reflux poate apărea o HTA malignă care este asociată în mod obișnuit cu nivele crescute de renină și vasoconstricție periferică. Această situație este rară la copil. Când totuși intervine, ea poate fi însoțită de hemoragie intracraniană, encefalopatie hipertensivă sau insuficiență ventriculară stângă, ceea ce reclamă un tratament de urgență.

În final, este necesar să amintim despre existența sistemului vasodepresor renal care participă la modularea TA. Măsurarea kalicreinei urinare și a kininelor natriuretice a arătat că pacienții cu boli renoparenchimatoase însoțite de HTA secretă aceste substanțe în cantitate mai mică.[12] O deficiență în acest sistem poate determina dezvoltarea unei HTA prin descreșterea excreției de sodiu și creșterea retenției de apă, precum și o posibilă scădere a hormonului vasodilatator produs de rinichi. Ponderea acestui sistem în patogenia HTA din RVU și respectiv nefropatia de reflux este necunoscută.

Prezentăm în continuare două uretrocistografii micționale care evidențiază RVU, respectiv nefropatia de reflux (Figurile 4 și 5).

Figura 4. S.L., 5 ani, sex masculin. Reflux vezico-ureteral gr.II-III bilateral. Uretrocistografie micțională.

Figura 5. N.A., sex feminin. Reflux vezico-ureteral gr. II-III bilateral. Nefropatie de reflux. Uretrocistografie micțională.

CONCLUZII

1. Ansamblul datelor de observație clinică și experimentală situează riscul nefropatiei de reflux în vârsta tânără a copilăriei, pe lângă un RVU de grad mare și o infecție urinară cu rol de factor agravant.

2. Apariția hipertensiunii arteriale reprezintă un indicator nefavorabil de progresie rapidă a nefropatiei de reflux către o insuficiență renală cronică și uremie terminală, candidată la transplant renal.

3. Posibilitatea alterării în plus a funcțiilor renale prin modificările hemodinamice produse de HTA obligă la abordarea unui protocol de diagnostic etiologic rapid al acesteia și derularea unui tratament complex, medical și chirurgical.

4. În materialul nostru cazuistic figurează 5 copii cu nefropatie de reflux care au prezentat elementele de diagnostic ale acestui tip de nefropatie: ITU recidivantă, RVU de grad mare, semne clinice, biologice și radiologice de PNC, inclusiv HTA.

5. Unul dintre copii a decedat, altul face dializă cronică, un al treilea a fost supus unui tratament chirurgical antireflux și, împreună cu ceilalți doi copii, sunt urmăriți de noi, aflându-se sub o profilaxie antibacteriană cu doze mici și monitorizarea HTA precum și a insuficienței renale.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ GEORGE EMIL PALADE 19 25

BIBLIOGRAFIE

1 Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC - *Textbook of Pediatrics*, XV-th, ed, W. B. Sauders Company, Philadelphia, 1996:1329-1331, 1335, 1341-1344, 1359-1365

2 Brumariu O - *Refluxul vezico-ureteral, cauză de hipertensiune arterială la copil*, Pediatria, 1988; 37:81-83

3 Gluhovschi Gh (sub red) - *Nefrologie clinică*, Ed Helicon, Timișoara, 1997:9-68, 137-162, 175-310, 431-520

4 Gluhovschi Gh - *Rinichiul și hipertensiunea arterială*, Ed Helicon, Timișoara, 1996:9-171, 309-397

5 Gluhovschi Gh, Dragan I, Gluhovschi L, et al - *Infecția tractului urinar în practica medicală*, Ed Helicon, Timișoara, 1995:21-76

6 Gonzalez R - *Vesicoureteral reflux*, In: Behrman RE, Kligman RM, Arvin Ann M (eds.) - Nelson Textbook of Pediatrics, Sauders Co, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996; 24:1532-1534

7 Iordăchescu F, Bălgrădean M - *Refluxul vezico-ureteral primar la copil*, Pediatria, vol 46, 1997; 2::221-227

8 Jones KV, Asscher AN - *Urinary Tract Infections and Vesicoureteral Reflux*, In: Edelmann M, Chesr (ed) - Pediatric Kidney Disease, second edition, little Brown and Co, Boston, 1992:1943-1993

9 Kincaid-Smith PS, Bastres MG, Becker GJ - *Reflux nephropaty in the adult*, Contrib Nephrol, 1994; 39:94-96

10 Kramer A, Stephen - *Vesicoureteral Reflux*, In: Kelalis, King, Behman; Clinical Pediatric Urology, WB Sauders Company, Philadelphia, 1992:441-500
11 Majd M, Rushton HG, Jantausch B - *Relationships among vesicoureteral reflux, fimbriated Escherichia coli and acute pielonephritis in children with febrile urinary tract infections*, J Pediatr, 1991; 119:578-588
12 Massry SG, Glassockb RJ - *Textbook of Nephrology*, ed 3, Williams and Wilkins, Baltimore, 1995:87-137, 234-267
13 Popescu V - *Infecţiile tractului urinar la copil*, Pediatria, vol. 46, 1997; 2:256-276
14 Popescu V, Arion C, Dragomir D - *Infecţiile tractului urinar*, În Popescu V (red) - Tratat de Pediatrie, vol. III, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985:283-310
15 Popescu V, Arion C, Dragomir D - *Refluxul vezico-ureteral (RVU)*, În: Popescu V (red), Tratat de Pediatrie, vol. III, Ed Medicală, Bucureşti, 1985:187-190
16 Rubin RH, Contran RS, Tolkoff-Rubin NE - *Urinary tract infection, pyelonephritis and rephlux nephropathy*, In: Brenner B.M., The Kidney, 5 ed., Ed. Sauders, Philadelphia, 1996:1597-1601
17 Steinhardt GF - *Reflux nephropaty*, J Urol, 1985; 134:855-859
18 Ursea N, Păunescu M, Rauţă M - *Nefropatiile interstiţiale infecţioase (pielonefrite)*, În: Tratat de medicină internă. Bolile rinichiului. (sub red. Păun R), Ed Medicală Bucureşti, 1987:431-471
19 Walker Dixon editorial - *Vesico-ureteral reflux*, J Urol, 1994; 152:1225-1227
20 Winberg J - *Urinary tract infections in infants and children*, In: Livigstone JO, Forfar A, Arneil GC (eds), Textbook of Pediatrics, Churchill, Edinbourg, London, 1993:983-1000

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Contractul Cadru aprobat în 15 februarie 1999

NOTA DE FUNDAMENTARE

În baza art.11(2) din Legea nr.145/1997 și art.88 alin.(1) și (5) modificat și completat prin Ordonanța de Urgență nr.72/1998 pentru modificarea și completarea Legii asigurărilor sociale de sănătate nr.145/1997 privind asigurările de sănătate, drepturile persoanelor asigurate se stabilesc conform Contractului cadru elaborat de Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Colegiul Medicilor din România, cu avizul Ministerului Sănătății și aprobat prin Hotărâre de Guvern.

Până la data de 15.03.1999, Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Colegiul Medicilor din România vor elabora norme de aplicare a contractului - cadru.

Aplicarea prevederilor acestui contract cadru este valabilă pe anul 1999.

Față de cele prezentate, supunem aprobării proiectul de Hotărâre de Guvern alăturat.

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE,

VICEPREȘEDINTE,
Cristel Crețu

COLGIUL MEDICILOR DIN ROMÂNIA,

PREȘEDINTE,
Conf. Dr. Mircea Cinteza

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE GEORGE EMIL PALADE TÂRGU MUREȘ
AVIZ FAVORABIL

MINISTRUL SĂNĂTĂȚII,
Hajdu Gabor

MINISTRUL MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE,
Alexandru Athanasiu

MINISTRUL FINANȚELOR,
Decebal Traian Remeș

MINISTRU DE STAT
MINISTRUL JUSTIȚIEI,
Valeriu Stoica

GUVENUL ROMÂNIEI
HOTĂRÂRE

pentru aprobarea Contractului cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului asigurărilor sociale de sănătate

În temeiul art.11, alin (2) din Legea asigurărilor sociale de sănătate nr.145/1997

GUVENUL ROMÂNIEI hotărăște:

Art.1. - Se aprobă contractul - cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului asigurărilor sociale de sănătate pe anul 1999, prevăzut în anexa care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art.2. - Până la data de 15 martie 1999, Casa Națională de Asigurări de Sănătate împreună cu Colegiul Medicilor din România vor elabora norme metodologice de aplicare a contractului - cadru , numite în continuare **norme**, care vor fi actualizate după caz.

Art.3. - De la data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă orice dispoziții contrare.

PRIM-MINISTRU
Radu Vasile

ANEXA
CONTRACT - CADRU

CAPITOLUL I
Dispoziții generale

Art.1. Condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului asigurărilor sociale de sănătate în anul 1999 sunt reglementate în prezentul contract - cadru, elaborat de Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Colegiul Medicilor din România.

Art.2. Comisiile stabilite în Legea nr.145/ 1997 se constituie și aduc la îndeplinire atribuțiile prevăzute de lege, până la 15.03.1999.

Art.3(1). Plata serviciilor se va face sub formă de sume globale care vor cuprinde și cheltuielile de personal. Criteriile și modul de plată a serviciilor medicale, se vor stabili prin norme.

(2) Asigurarea calității serviciilor medicale constituie o obligație a furnizorilor de servicii medicale de respectare a criteriilor privind calitatea asistenței medicale, elaborate de comisiile de specialitate ale Colegiului Medicilor din România și de Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

(3) Asigurarea calității serviciilor medicale se realizează prin respectarea criteriilor de evaluare a calității asistenței medicale și stomatologice, elaborate de Colegiul Medicilor din România, conform legii.

Art.4(1) Furnizorii de servicii medicale sunt obligați:

a) să respecte confidențialitatea prestației medicale;

b) să respecte criteriile medicale de calitate, conform legii;

c) să informeze asigurații despre serviciile oferite și modul în care vor fi furnizate;

d) să furnizeze tratamentul adecvat și să prescrie medicamentele prevăzute în Nomenclatorul de medicamente, conform reglementărilor în vigoare;

e) să utilizeze, în condiții de eficiență, fondurile contractate cu casele de asigurări de sănătate.

(2) Casele de asigurări de sănătate, sunt obligate:

a) să verifice autorizarea și/sau acreditarea furnizorilor de servicii medicale;

b) să verifice prescrierea medicamentelor în conformitate cu reglementările în vigoare și să asigure decontarea acestora către furnizorii de servicii farmaceutice;

c)să deconteze furnizorilor de servicii medicale și farmaceutice contravaloare serviciilor contractate și prestate către asigurați, în maxim 30 de zile de la prezentarea actelor necesare în acest scop, care se stabilesc prin norme. Pentru nerespectarea obligațiilor contractuale și de calitate asumate de părți, acesta își datorează penalități stabilite prin norme.

d) să asigure un sistem permanent de informare a asiguraților asupra mijloacelor de păstrare a sănătății, în vederea reducerii și evitării cauze de imobilizare.

e) să accepte înscrierea în bugetele furnizorilor de servicii a cheltuielilor privind educația medicală continuă, pe baza unor criterii stabilite prin norme.

f) să accepte un sistem informațional unitar corespunzător asigurării a cel puțin unei evidențe primare privind diagnosticul și terapia aplicată.

g) să organizeze un sistem de asigurare pentru răspunderea civilă a furnizorilor de servicii medicale.

h) să creeze un sistem de stimulente pentru furnizorii de servicii medicale, care activează în zone defavorizate ale țării precum și pentru medicii care urmează să intre în sistemul asigurărilor sociale de sănătate. Sistemele de stimulente se vor stabili prin norme.

Art.5(1) Pentru a obține drepturile prevăzute de Legea nr.145/1997, asigurații urmează:

a) să se înscrie pe lista unui medic de familie acreditat potrivit legii;

b) să anunțe medicul de familie ori de câte ori apare o modificare în starea lor de sănătate;

c) să anunțe medicul de familie în cazul în care se decid să se înscrie pe lista altui medic de familie, pentru a putea fi radiați de pe listele celui dintâi;

d) să anunțe, în termen de 5 zile, medicul de familie și casa de asigurări dă sănătate atunci când apar modificări ale datelor de identitate sau modificări referitoare la încadrarea lor într-o anumită categorie de asigurat;

e) să se prezinte la controalele periodice stabilite prin norme;

f) să respecte cu strictețe tratamentul și indicațiile medicului curant;

g) să aibă o conduită civilizată în relațiile cu personalul medical.

(2) Medicul de familie poate refuza un asigurat de pe listă, dacă aceasta nu respectă prevederile alin.(1) lit. e), f) și g) . În caz de litigiu, nerespectarea prevederilor lit. e), f) și g) este supusă analizei și deciziei comisiei paritare organizate de Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Colegiul Medicilor din România, conform normelor.

Art.6. Asigurații care, potrivit unor prevederi legale cu caracter special, au dreptul la

gratuitate în asistența medicală, procurarea de medicamente și dispozitive medicale, echivalentul contribuției personale este suportat din fondurile prevăzute cu această destinație sau după caz, din alte fonduri decât fondul de asigurări sociale de sănătate.

CAPITOLUL II
Asistența medicală primară

Art.7. Asistența medicală primară se acordă în cabinete medicale autorizate și/sau acreditate conform prevederilor legale în vigoare.

Art.8(1). Listele cuprinzând asiguraţii înscriși la fiecare medic de familie se depun de către medicul titular al cabinetului medical sau cel delegat de medicii asociați, la casele de asigurări de sănătate pentru verificare și avizare. Până la verificarea și avizarea acestei liste, plata se va efectua conform listei înaintate, urmând ca în termen de 90 de zile să se facă regularizarea. Pacienții care nu sunt cuprinși pe lista medicului de familie achită contravaloarea serviciilor medicale, cu excepția cazurilor prevăzute la art.8 alin.(3).

(2) Asistența medicală primară se acordă numai de medicul acreditat ca medic de familie.

(3) Cabinetul medical poate oferi servicii medicale și altor asigurați în cazul asigurării continuității, tuturor persoanelor care se adresează în situații de urgență și cazuri speciale prevăzute prin norme. Modalitatea de asigurare a continuității și de plată a acestor servicii se stabilește prin norme.

Art.9. Cabinetul medical are următoarele obligații:

a) să respecte dreptul la libera alegere de către asigurat a medicului, în limitele de calitate impuse de activitatea medicală, și dreptul asiguratului de a-și schimba medicul de familie după expirarea a cel puțin 3 luni de la data înscrierii. Transferul fișei medicale a asiguratului care a solicitat scoaterea de pe lista medicului se face prin serviciul poștal în maximum o lună de la solicitare, iar cabinetul medical de la care pleacă asiguratul păstrează, minim 5 ani, o copie de pe fișa medicală a acestuia:

b) să actualizeze lista proprie a asiguraților înscriși ori de câte ori apar modificări în cuprinsul acesteia și să comunice aceste modificări caselor de asigurări de sănătate;

c) să-și stabilească programul de activitate și să-l aducă la cunoștința asiguraților și a casei de asigurări de sănătate;

d) să solicite asiguraților, la înscrierea pe lista proprie, documentele justificative care atestă calitatea de asigurat. Actele necesare în acest sens se stabilesc prin norme.

Art.10. Modalitățile de plată a furnizorilor de servicii în asistența medicală primară sunt:

a) tarif pe persoana asigurată sau per capita;

b) tarif pe serviciu medical.

Art.11(1). Plata prin tarif pe persoana asigurată se face în raport cu numărul de puncte, calculat în funcție de numărul și de structura pe grupe de vârstă a asiguraților înscriși pe listele proprii. Numărul de puncte în funcție de structura pe grupe de vârstă se stabilește prin norme.

(2) Numărul de puncte acordate pentru fiecare persoană înscrisă corespunde asigurării de către cabinetul medical a unui pachet de servicii medicale pe durata unui an. Acest pachet de servicii medicale și condițiile în care se acordă se stabilesc prin norme.

(3) Valoarea punctului este unică pe țară și se stabilește de către Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Colegiul Medicilor din România anterior încheierii contractelor. Ea va fi regularizată trimestrial, conform normelor.

(4) Cabinetelor medicale nou înființate, cu avizul Colegiului Medicilor din România care stabilesc relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate, li se asigură un buget de practică, timp de maximum 3 luni, perioada acordată pentru întocmirea listei de asigurați. Plata se efectuează dintr-un fond distinct, alocat din fondul de asigurări sociale de sănătate. Cuantumul acestui fond se stabilește prin norme.

Art.12. Plata prin tarif pe serviciu medical se face pentru anumite servicii și activități. Lista acestor servicii și activități precum și numărul de puncte acordat pentru acestea se stabilesc prin norme.

Art.13. Conform competenței medicilor și dotării cabinetelor se pot furniza servicii medicale suplimentare care sunt plătite direct de către asigurat sau de către terți.

Art. 14. Tarifele serviciilor care sunt oferite persoanelor care nu sunt asigurate se stabilesc de către fiecare cabinet medical.

Art.15. Pentru perioada concediului de odihnă, a concediilor medicale și a altor perioade de absență, medicii de familie organizează preluarea activității medicale de către un alt medic de familie. În cazurile în care acest lucru nu este posibil, pe baza unei notificări prealabile din partea medicului titular al cabinetului medical sau cel delegat de medicii asociați, casele de asigurări de sănătate au obligația de a numi un înlocuitor, cu licență de înlocuire. Condițiile de înlocuire se stabilesc prin norme.

Art.16.(1) Pentru realizarea serviciilor medicale primare, cabinetul medical poate avea ca salariați sau colaboratori medici acreditați sau orice altă categorie de personal.

(2) Numărul de personal sanitar mediu și auxiliar se stabilește de către fiecare cabinet medical, în limitele de calitate impuse de activitatea medicală, conform unor criterii stabilite prin norme.

Art.17(1) Pentru acordarea serviciilor medicale contractate și pentru funcționarea cabinetelor medicale, cabinetul medical are dreptul la un buget de practică medicală, care este prevăzut în contractul de furnizare de servicii încheiat de acesta cu casele de asigurări de sănătate.

(2) Bugetul de practică medicală cuprinde:

a) cheltuielile de personal pentru personalul angajat, alții decât medici;

b) cheltuielile de administrare și funcționare a cabinetului medical;

c) cheltuielile cu medicamentele și materialele sanitare pentru trusa de urgență;

d) cheltuieli pentru investiții.

Condițiile acordării bugetului de practică se stabilesc prin norme.

CAPITOLUL III
Asistența medicală de specialitate din ambulatoriu

Art.18. Asistența medicală de specialitate din ambulatoriu se realizează de către medicii specialiști acreditați în cabinetele medicale autorizate și/sau acreditate conform prevederilor legale în vigoare.

Art.19.(1) Asigurații au dreptul la asistență medicală de specialitate în ambulatoriu la indicația medicului de familie cu respectarea liberei alegeri de către asigurat a medicului specialist acreditat.

(2) Asigurații se pot prezenta direct la medicul specialist acreditat în toate cazurile care constituie urgențe precum și în cazurile când:

a) necesită tratament prespitalicesc, la recomandarea medicului specialist;

b) necesită tratament postcură, dacă acest lucru este menționat în biletul de externare;

c) necesită tratament și supraveghere medicală activă la nivel de medic specialist, pentru afecțiuni care se stabilesc prin norme.

Art.20(1) Tarifele minimale ale serviciilor medicale decontate de către casele de asigurări de sănătate în asistența medicală de specialitate din ambulatoriu se stabilesc prin norme.

(2) Asigurații care se prezintă direct la medicul specialist acreditat fără bilet de trimitere de la medicul de familie, cu excepția cazurilor prevăzute la art.18 alin(2), suportă integral tarifele serviciilor medicale acordate.

Art.21 Medicul specialist din ambulatoriu are obligația să informeze medicul de familie, prin scrisoare medicală expediată direct sau prin intermediul pacientului, despre diagnosticul și tratamentele recomandate.

Art.22 Lista serviciilor medicale de specialitate și a altor activități prestate de medicul de specialist acreditat din ambulatoriu se stabilește prin metode.

Art.23(1) Acordarea serviciilor în asistența medicală ambulatorie de specialitate asiguraților se face în baza contractului de furnizare de servicii medicale, care se încheie între unitatea sanitară de specialitate și casele de asigurări de sănătate.

(2) În contractele încheiate cu spitalele care au în structura lor și unități sanitare de asistență medicală de specialitate ambulatorie se prevede în mod distinct suma aferentă acestora.

(3) Fondul aferent asistenței medicale ambulatorii de specialitate reprezintă o sumă distinctă, alocată din fondul de asigurări sociale de sănătate, al cărei cuantum se stabilește prin norme.

(4) Plata serviciilor medicale efectuate în ambulatoriile de specialitate se face prin tarife pe serviciu, a căror valoare minimă se stabilește prin norme. Furnizorii care au tarife mai mari decât cele stabilite prin norme încasează diferența de la pacient.

CAPITOLUL IV
Servicii medicale spitalicești

Art.24. Asistența medicală spitalicească se realizează în cadrul spitalelor autorizate, dacă tratamentul ambulatoriu sau la domiciliu nu este eficace sau spitalizarea se impune potrivit diagnosticului. Necesitatea și durata optimă de spitalizare se stabilesc prin norme.

Art.25 Serviciile medicale spitalicești se acordă prin spitalizare integrală sau parțială (spitalizare de scurtă, medie și lungă durată, precum și spitalizare la domiciliu) și cuprinde:

a) consultații;

b) investigații;

c) stabilirea diagnosticului;

d) tratament medical, chirurgical și/sau fizical recuperator;

e) îngrijire, medicamente și materiale sanitare, cazare și masă. Definirea spitalizării de diverse tipuri se stabilește prin norme.

Art.26(1) Serviciile medicale spitalicești urmăresc rezolvarea cazurilor internate într-o anumită perioadă de spitalizare, optimă pentru afecțiunea tratată.

(2) Continuarea tratamentului spitalicesc se poate face cu măsuri de îngrijire sau de recuperare, acordate de medic în unități ambulatorii de specialitate prin secții cu spitalizare de zi și/sau la domiciliu, în condiții stabilite prin norme.

Art.27(1) Serviciile medicale spitalicești sunt:

a) de profil medical;

b) de profil chirurgical;

c) alte servicii, inclusiv speciale.

(2) Definirea și detalierea acestor servicii se va face prin norme.

Art.28(1) Serviciile medicale spitalicești acordate asiguraților pe baza recomandării medicului de familie acreditat sau a medicului specialist acreditat, precum și urgențele medico-chirurgicale se suportă din bugetul fondului de asigurări sociale de sănătate, conform normelor.

(2) Din fondul de asigurări sociale de sănătate se acoperă anumite servicii medicale de înaltă performanță, stabilite prin norme.

Art.29 Însoțitorii copiilor bolnavi în vârstă de până la 3 ani nu vor suporta contravaloarea serviciilor hoteliere, în condițiile prevăzute de criteriile stabilite prin norme.

Art.30 Persoanele care nu dovedesc calitatea de asigurat suportă tarifele serviciilor medicale, stabilite de fiecare unitate furnizoare de servicii medicale. Excepție fac urgențele medico-chirurgicale a căror plată se asigură din fondul asigurărilor de sănătate, conform normelor.

Art.31(1) Asigurații suportă contravaloarea:

a) serviciilor hoteliere care au grad înalt de confort. Contribuția personală se stabilește de către conducerea fiecărui spital;

b) unor servicii medicale de înaltă performanță, stabilite prin norme;

c) serviciilor efectuate la cererea pacientului.

Contribuția personală are la bază tarifele stabilite de către unitatea furnizoare de servicii medicale.

(2) Cheltuielile pentru servicii de înaltă performanță acordate personalului din sectorul sanitar se suportă din fondul asigurărilor de sănătate.

Art.32(1) Asigurarea asistenței medicale spitalicești se realizează în baza contractului de furnizare de servicii medicale încheiat între spital și casele de asigurări de sănătate.

(2) Fondul aferent asistenței medicale spitalicești reprezintă o sumă distinctă, alocată din fondul de asigurări sociale de sănătate, al cărui cuantum se stabilește prin norme.

(3) Plata de către casele de asigurări de sănătate a serviciilor medicale spitalicești furnizate se va face prin buget global constituit în urma negocierii constituit în proporție de 70% pe baza istorică și restul pe baza criteriilor prevăzute în contractul individual, urmărindu-se utilizarea la maximum a bazei materiale existente și eliminarea cheltuielilor neeconomice și ineficiente.

(4) Cheltuielile cu medicamentele și materialele sanitare se evidențiază separat în bugetul global al spitalelor. Asigurarea cu medicamente și materiale sanitare sanitare se face numai prin contracte directe între spitale și furnizorii respectivi.

(5) Calitatea serviciilor medicale furnizate este reglementată de nivelul de acreditare a unității spitalicești precum și de alte criterii stabilite prin norme.

(6) În bugetul global nu se includ cheltuielile pentru achiziționarea aparatelor de înaltă performanță și investiții. Aceste cheltuieli provin de la bugetul de stat și fac obiectul unor negocieri separate între spital și comisia constituită conform art.46 alin.(2) din Legea nr.145/1997.

CAPITOLUL V
Asistența medicală ambulatorie stomatologică

Art.33 Serviciile medicale stomatologice se acordă de către cabinetele de stomatologie și de serviciile de chirurgie buco-maxilo-facială, autorizate și/sau acreditate pentru acest tip de activitate medicală.

Art.34 Serviciile medicale stomatologice se asigură de către medicii stomatologi, acreditați conform legii.

Art.35 Serviciile medicale stomatologice cuprind servicii stomatologice preventive, corective, curative, lucrări proteice și urgențe stomatologice. Urgențele stomatologice se vor asigura de către medic stomatologi printr-un sistem organizat de către aceștia, cu avizul caselor de asigurări de sănătate.

Art.36 Serviciile medicale stomatologice preventive, suportate de casele de asigurări de sănătate, sunt prevăzute la art.17 din Legea nr.145/1997.

Art.37 Lista serviciilor medicale stomatologice și a tratamentelor stomatologice plătite de casele de asigurări de sănătate, precum și tarifele aferente acestora se stabilesc prin norme.

Art.38(1) Tratamentele stomatologice conform prevăzute la **Art.36** se suportă de către casele de asigurări de sănătate, astfel:

a) integral, în cazurile prevăzute de lege;

b) integral, pentru personalul sanitar;

c) 40%, pentru asigurații care nu respectă indicațiile preventive;

d) 60%, în cazul asiguraților care se prezintă la controalele profilactice impuse de serviciul stomatologic.

(2) Modalitățile de plată în asistența medicală ambulatorie stomatologică se stabilesc prin norme.

Art.39(1) Contractarea serviciilor medicale stomatologice se realizează între casele de asigurări de sănătate și titularul cabinetului sau serviciului.

(2) Fondul aferent asistenței medicale stomatologice reprezintă o sumă distinctă, alocată din fondul de asigurări sociale de sănătate, al cărui cuantum se stabilește prin norme.

CAPITOLUL VI
Servicii medicale de urgență prespitalicești

Art.40 Asistența medicală de urgență se acordă în toate cazurile de îmbolnăviri care, prin

dezechilibrul funcțiilor vitale, pun în pericol imediat viața bolnavului.

Art.41(1) Asistența medicală de urgență se asigură prin serviciile de ambulanță, în următoarele situații:

a) la locul accidentului sau al îmbolnăvirii;

b)în timpul transportului până la unitățile sanitare.

(2) Lista serviciilor medicale de urgență și unele tipuri de transporturi medicale se stabilesc prin norme.

(3) În situațiile de urgență, se recomandă ca asiguratul să apeleze întâi la medicul de familie sau la medicul care asigură permanența, conform prevederilor stabilite în contractele de furnizare de servicii medicale. În cazuri deosebite, asiguratul poate apela la serviciile de urgență direct la serviciul de ambulanță care are contract încheiat cu casele de asigurări de sănătate.

Art.42(1) Plata serviciilor medicale de urgență se asigură din bugetul fondului de asigurări sociale de sănătate, pe baza contractelor de furnizare de servicii medicale care se încheie între serviciile de ambulanță și casele de asigurări de sănătate și reprezintă un fond distinct al cărui cuantum se stabilește prin norme.

(2) În situațiile în care medicul de urgență sau unitatea sanitară de destinație constată că nu este urgență, plata serviciilor prevăzute la alin(1) se face direct de către solicitant, potrivit tarifelor stabilite prin norme.

(3) Modalitățile de plată a serviciilor medicale de urgență se stabilesc prin norme.

(4) Serviciile de ambulanță pot asigura și alte tipuri de transporturi medicale.

CAPITOLUL VII
Servicii medicale de reabilitare a sănătății

Art.43. Asiguraţii au dreptul la servicii medicale de reabilitare a sănătății - recuperare, medicină fizică și/sau asistență balneo-climatică, în unități acreditate de tip ambulator, spital și/sau sanatoriu, pentru o perioadă și potrivit unui ritm, recomandate de medicul curant, cu avizul medicului de specialitate de profil autorizate și/sau acreditate. Lista serviciilor medicale de reabilitare, inclusiv unele servicii medicale complementare și modalitate de decontare a acestora se stabilesc prin norme.

Art.44. Fondul aferent asistenței medicale de reabilitare a sănătății reprezintă o sumă distinctă, alocată din fondul de asigurări sociale de sănătate, al cărui cuantum se stabilește prin norme.

CAPITOLUL VIII
Asistența cu medicamente în tratamentul ambulatoriu

Art.45 Asiguraţii au dreptul la medicamente în tratamentul ambulatoriu, pe bază de prescripție medicală, cu sau fără contribuție personală.

Art.46 Serviciile farmaceutice se asigură de către farmacii autorizate de către Ministerul Sănătății cu avizul prealabil al Colegiul Farmaciștilor din România și acreditate conform normelor.

Art.47(1) Plata cheltuielilor aferente medicamentelor prescrise în tratamentul ambulatoriu cu sau fără contribuție personală se face în baza contractului de furnizare de servicii farmaceutice, încheiat între casele de asigurări de sănătate și farmaciile acreditate.

(2) Fondul aferent asistenței cu medicamente în tratamentul ambulatoriu reprezintă o sumă distinctă din fondul de asigurări sociale de sănătate, al cărui cuantum se va stabili prin norme.

Art.48(1) Lista și denumirile comune internaționale ale medicamentelor din Nomenclatorul de medicamente, de care beneficiază asiguraţii pe bază de prescripție medicală, cu sau fără contribuție personală, se elaborează de către Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate, cu avizul Colegiului Medicilor din România și al Colegiului Farmaciștilor din România.

(2) Prețurile de referință ale medicamentelor cu contribuție personală de care beneficiază asiguraţii pe bază de prescripție medicală se stabilesc de către Casa Națională de Asigurări de Sănătate, cu consultarea Colegiului Farmaciștilor din România și Colegiul Medicilor din România.

Art.49 Decontarea medicamentelor prescrise în tratament ambulatoriu se face pe baza prețurilor de referință în vigoare la data achiziționării medicamentului de către farmacie și se suportă dintr-un fond distinct prevăzut în bugetul fondului de asigurări sociale de sănătate, al cărui cuantum se va stabili prin norme.

Art.50 Modul de prescriere, eliberare și decontare a medicamentelor de uz uman este prevăzut prin norme.

CAPTOLUL IX
Dispozitive medicale destinate corectării și recuperării deficienţelor organice sau funcționale ori corectării unor deficiențe fizice

Art.51(1) Asiguraţii au dreptul la materiale sanitare pentru corectarea sau protezarea unor funcții pe baza prescripției medicale, cu sau fără contribuție personală. Lista acestor proteze și materiale sanitare, standardele de calitate și performanță precum și modalitatea de rambursare sunt prevăzute în norme.

(2) Materialele sanitare, protezele și ortezele pot fi furnizate numai de persoane fizice sau juridice acreditate de casele de asigurări de sănătate.

(3) Fondul aferent rambursării cheltuielilor cu dispozitivele medicale destinate corectării și

recuperării deficiențelor organice sau funcționale ori corectării unor deficiențe fizice reprezintă o sumă distinctă din fondul de asigurări sociale de sănătate, al cărui cuantum se va stabili prin norme.

CAPITOLUL X
Îngrijiri medicale la domiciliu

Art.52 Asigurații au dreptul la asistență medicală la domiciliu, dacă este necesară și indicată de medic. Îngrijirile medicale la domiciliu se acordă de către medicul de familie pe lista căruia figurează asiguratul, în limitele competenței acestuia, de către medicul specialist, după caz, precum și de alt personal sanitar acreditat, numai la recomandare și sub control medical. Condițiile de acordare a asistenței medicale la domiciliu se stabilesc prin norme.

CAPITOLUL XI
Servicii speciale

Art. 53(1) Casele de asigurări de sănătate preiau cheltuielile de transport, dacă acestea sunt necesare pentru realizarea unui serviciu medical pentru asigurat în cazul urgențelor medicale și a cazurilor stabilite prin norme.

(2) Asigurații au dreptul la ajutor în menaj pe perioada bolii sau a invalidității în cazul în care nu pot să se îngrijească și nu au susținători legali care să îi ajute; durata în ore, pe zi, se stabilește prin norme.

CAPITOLUL XII
Servicii de asistență medicală preventivă și de promovare a sănătății, inclusiv pentru depistarea precoce a bolilor

Art.54(1) Lista serviciilor medicale pentru prevenirea și depistarea precoce a bolilor care ar putea afecta dezvoltarea fizică sau mentală a copiilor, care sunt suportate de casele de asigurări de sănătate se stabilesc prin norme.

(2) Asigurații în vârstă de peste 30 de ani au dreptul la un control în fiecare an pentru prevenirea bolilor cu consecințe majore în morbiditate și mortalitate. Aceste afecțiuni se stabilesc anual de către comisiile de specialitate ale Colegiul Medicilor din România. Controlul este efectuat de către medicii de familie, fiind inclus în pachetul de servicii medicale stabilit prin norme.

(3) Asigurații care au efectuat controalele medicale periodice preventive beneficiază de reduceri sau de scutiri de la plata unor contribuții personale, în condiții stabilite prin norme.

Art.55 Casele de asigurări de sănătate colaborează cu comisiile de specialitate ale Colegiul Medicilor din România, cu medicii cu experiență, cu unitățile sanitare și cu organizațiile neguvernamentale, pentru întocmirea și realizarea de programe de sănătate finanțate de la bugetul de stat, de la bugetul asigurărilor sociale de sănătate, precum și din alte surse.

CAPITOLUL XIII
Informarea corespunzătoare a asiguraților

Art.56 În scopul prevenirii îmbolnăvirilor și al păstrării sănătății, asigurații sunt informați permanent asupra mijloacelor de păstrarea a sănătății, de reducere și de evitare a cauzelor de îmbolnăvire.

Art.57 Casa Națională de Asigurări de Sănătate, împreună cu Colegiul Medicilor din România și Colegiul Farmaciștilor din România este obligată să folosească orice mijloace de mediatizare pentru reprezentarea, informarea și susținerea intereselor asiguraților.

Art.58 În vederea informării sistematice a asiguraților, Casa Națională de Asigurări de Sănătate împreună cu Colegiul Medicilor din România va edita u periodic, precum și un îndrumar anual de informare generală a asiguraților.

CENTRUL DE EDUCAȚIE MEDICALĂ

Alexandru Boțianu, Anca Sin

În condițiile cooperării interuniversitare europene se impune din partea tuturor instituțiilor de învățământ superior din țările Europei răsăritene o restructurare organizatorică și strategică privind conținutul, calitatea și forma activității didactice. În acest context devine necesară crearea de compartimente și structuri adecvate pentru realizarea politicii de transfer de credite.

Noile structuri îndeplinesc funcțiuni coordonatoare.

O asemenea structură instituțională implementată în prezent este Centrul pentru Educație Medicală, care are ca principale funcții:

-reformularea strategiei didactice în vederea alinierii la sistemul european de transfer de credite;

-implementarea noilor tehnici în învățământul universitar medical;

-implementarea unui sistem adecvat de management al cadrelor universitare intervenind în selecția, formarea continuă și evaluarea activității acestora.

Centrul de Educație Medicală se încadrează în prioritățile programului Tempus și este o structură flexibilă, capabilă să adapteze continuu restructurarea învățământului medical, permițând trecerea de la actuala organizare tradițională la una departamentală și transferabilă. Prin crearea acestui nou departament, apariția Centrului pentru Educație Medicală reprezintă o restructurare instituțională. Funcționarea acestei noi structuri presupune elaborarea, dezvoltarea și implementarea unui sistem didactic capabil să funcționeze în condițiile transferului de credite european. Pentru că se bazează pe o nouă structură, sistemul cuprinde elaborarea unei strategii de durată a selectării, formării și evaluării cadrelor didactice.

Nu mai este vorba despre o simplă reciclare a cadrelor existente cu efecte de scurtă durată. Este formulată astfel o nouă strategie de management a personalului universitar având la bază o nouă infrastructură.

Centrul de Educație Medicală este și o structură de cooperare cu partenerii externi în vederea angajamentului instituțional, realizării afectării de credite pentru unități didactice și elaborării dosarului informațional. Acestea sunt primele etape obligatorii în vederea transferului european de credite.

Apariția Centrului de Educație Medicală răspunde sugestiilor făcute de Biroul Național Tempus astfel:

-este un proiect interuniversitar care are ca scop modernizarea organizării activității didactice în vederea creării unui sistem de cursuri compatibile și creditabile între universitățile partenere prin utilizarea noilor tehnici și metode în învățământul medical;

-implementarea unui sistem care să garanteze calitatea activității didactice (validare și acreditare);

-elaborarea unui sistem de analiză pe domenii a necesității de formare continuă a cadrelor universitare și implementarea de forme adecvate de pregătire postuniversitară;

-înființarea unui sector de învățământ medical asistat de calculator (în cadrul Centrului pentru Educație Medicală) care să promoveze mijloacele moderne de învățământ computerizat (teleînvățământ, multimedia) cu caracter interdisciplinar.

Centrul pentru Educație Medicală are următoarele subdiviziuni organizatorice:

-Biroul pentru activitatea didactică universitară;

-Biroul pentru activitatea didactică postuniversitară;

-Centrul pentru formarea continuă;

-Centrul pentru învățare asistată de calculator.

Centrul pentru Educație Medicală este o structură executivă a Rectoratului, căruia i se subordonează nemijlocit. El suplinește lipsa unei structuri organizatorice din învățământul superior medical românesc care să permită alinierea acestuia la sistemul european de transfer de credite.

Biroul pentru activitatea didactică universitară gestionează activitatea didactică pentru studenți și are următoarele atribuții;

-coordonează examenele de selectare a studenților (admiterea în învățământul superior) la universitățile respective:

-coordonează activitatea de predare prin stabilirea metodologiei, duratei, tematicii activității didactice în funcție de criterii obținute prin evaluarea pregătirii studenților. Pentru aceasta se vor utiliza baze de date cu toate rezultatele studenților pentru a evidenția materiile care în mod constant au rezultate mai slabe sau prea bune,

pentru căutarea de soluții de asigurare a unui nivel de pregătire corespunzător și a unui sistem de cursuri compatibile cu partenerii vest-europeni;

-organizează examenul de licență după criterii care să permită atât atestarea cantitativă și calitativă a pregătirii studenților cât și evaluarea pe grupe de materii a calității activității didactice;

-coordonează împreună cu decanatele facultăților schimbarea structurii organizatorice a activităților didactice;

-se implică în etapele de inițiere a transferului de credite pentru obținerea unei atestări interuniversitare a diplomelor de absolvire.

Biroul pentru activitatea didactică postuniversitară este proiectat a fi forul coordonator al pregătirii postuniversitare din universități având ca funcții principale:

-analiza pe domenii a necesarului de formare postuniversitară pentru recomandarea:

-dezvoltării de noi cursuri care să vină în întâmpinarea medicilor din rețea;

-modernizării unor cursuri care se dovedesc a fi lipsite de interes la momentul respectiv

-elaborarea de noi metodologii pentru cursurile postuniversitare (teleînvățământ, etc.);

-evaluarea conținutului și formelor cursurilor postuniversitare având ca scop validarea acestora (atestarea materiei);

-organizarea examenelor de absolvire a acestor cursuri pentru certificarea participanților;

-coordonarea activității de rezidențiat în universitate:

-evidență

-rotarea stagiului

-validarea cunoștințelor de etapă.

Centrul pentru formarea continuă a cadrelor didactice universitare are ca funcție principală managementul personalului didactic universitar prin:

-organizarea examenelor de selecție a cadrelor universitare;

-analiza pe domenii a necesarului de formare a cadrelor didactice pentru recomandarea cursurilor necesare formării lor continue;

-elaborarea criteriilor de evaluare a activității didactice și împreună cu prorectoratul științific a celor de evaluare a activității științifice;

-alături de conducerea universității pe baza criteriilor de evaluare stabilite participă la acreditarea periodică a cadrelor didactice.

Centrul pentru învățare asistată de calculator este forul metodologic implicat în:

-sensibilizarea cadrelor didactice pentru identificarea situațiilor în care utilizarea învățării asistate de calculator este benefică (atât din punct de vedere al calității cât și din punct de vedere al costurilor implicate);

-elaborarea de mijloace moderne de învățământ computerizat cu caracter interdisciplinar:

-tutorial-uri;

-software de stimulare;

-sisteme de regăsire a informației:

-baze de date de specialitate;

-baze de cunoștințe;

-sisteme de hypertext;

-utilizarea tehnicii de calcul în evaluarea candidaților, studenților, activității cadrelor didactice;

-realizarea de variante electronice ale cursurilor și difuzarea acestora prin rețelele de calculatoare ale Universității și prin Internet;

-realizarea bazelor de date necesare activității celorlalte compartimente ale Centrului pentru Educație Medicală.

Colegiul Medicilor din Romania și Ministerul Sănătății au propus următoarele criterii de organizare și evaluare a Educației Medicale Continue pentru medicii din țara noastră:

Educația medicală continuă se realizează astăzi prin

învățământul medical postuniversitar ce cuprinde:

-rezidențiatul;

-specializarea pentru dobândirea celei de a doua specialități;

-obținerea de competențe;

-masterat, doctorat.

-educația medicală continuă propriu-zisă ce cuprinde:

-cursuri de reactualizare (teoretice și/sau practice);

-participare la manifestări științifice;

-publicarea de materiale științifice medicale.

Centrul de Educație Medicală îndeplinește în această direcție următoarele funcții principale:

-primirea ofertei de cursuri de la Centrul de Perfecționare și de la institutele de învățământ acreditate;

-solicitarea de suplimentare de tematică în funcție de nevoile de perfecționare;

-creditarea cursurilor;

-înregistrarea și creditarea diferitelor manifestări științifice;

-mediatizarea calendarului anual de cursuri și manifestări științifice.

Pentru îndeplinirea acestor funcții, Centrul de Educație Medicală continuă este în permanentă legătură cu Comisiile de Specialitate ale Colegiului Medicilor din România, Departamen-tul de Avizări și Acreditări care va certifica procesul de reavizare de la 5 ani.

Creditarea cursurilor de perfecționare (punctajul) se face după următoarele criterii:

-durata cursului:

-tematica cursului;

-evaluarea finală a cursanților.

A fost propusă următoarea evaluare în trei trepte: A, B și C.

Durata

- A: curs>20 ore = 30 credite,

- B: curs 10-20 ore =20 credite,

- C: curs<10 ore = 10 credite

Tematica

-în caz de tematică de interes major, conform priorităților identificate de Comisiile de Specialitate, se va multiplica cu 1,25

Evaluare finală

-dacă DA, se va multiplica cu 1,25

Participarea la cursuri internaționale, cu valoare recunoscută, va fi creditată cu 40 credite.

Creditarea participărilor la manifestări științifice:

Criterii:

-manifestări internaționale, naționale, regionale, locale;

-congres, conferință, simpozion/seminar, grupuri de lucru;

-cu/fără lucrare.

Se propune următoarea creditare:

Manifestare științifică	Credite
Congres, conferință ≥ 3 zile	30
Congres, conferință < 3 zile	20
Simpozion/seminar/grup de lucru	10
Participarea la manifestări științifice internaționale	x 1,5

Participarea cu conferință: se adaugă un număr de credite corespunzător manifestării/conferinței;

Participarea cu una/mai multe lucrări (poster/comunicări orale):

-se adaugă 1 număr de credite corespunzător manifestării/lucrare pentru primul autor;

-se adaugă 1 număr de credite corespunzător manifestării/lucrare pentru coautor.

Creditarea publicațiilor:

-articole în reviste de specialitate; 75 credite/articol pentru primul autor; 50 credite/articol pentru coautor;

-articole medicale în mass-media: 10 credite/articol;

-capitole de cărți/tratate: 150 credite/capitol;

-carte/monografii: 300 credite;

-editor carte: 300 credite.

Publicații în străinătate: x2.

Stabilirea "Punctajului medicului" se va face în funcție de:

-participarea la diferitele forme ale educației medicale continui, detaliate mai sus;

-finalizarea anumitor forme de învățământ postuniversitar:

-obținerea titlului de medic rezident: 50 credite;

-obținerea titlului de medic specialist (inclusiv a doua specialitate): 200 credite;

-obținerea de competențe: 75 credite;

-obținere doctorat: 300 credite;

-masterat: 100 credite.

Numărul minim obligatoriu de puncte în ultimii 5 ani pentru un medic este de 250 puncte. Calcularea punctajului medicului se va face odată cu introducerea sistemului de asigurări. Este foarte probabil ca în învățământul superior medical, în cadrul evaluării academice, acest punctaj să fie mult mai mare, iar chestionarul să fie lărgit.

Centrul de Educație Medicală pregătește și proiectele europene de parteneriat de tipul SOCRATES, cu scopul lărgirii transferului de credite și a parteneriatului, spre o recunoaștere academică cât mai largă între universitățile românești și cele vest-europene.

Filosofia în serviciul lui Esculap

Gheorghe Crăciun[1], Maria Georgescu[2]

În studiul de față, argumentele noastre se bazează pe un dialog deschis cu tinerii din anul I medicină generală din cadrul UMF Târgu-Mureș care studiază Istoria filosofiei. Ne-a interesat cum apreciază studenții cursurile și seminariile, precum și aportul orelor de Istorie a filosofiei la formarea profilului spiritual al viitorilor medici. Redăm două păreri care exprimă succint opinia studenților: „Părerea mea este că acela care cunoaște filosofie nu poate fi decât mai echilibrat sufletește și mai înțelept decât cel care nu-i respectă principiile ... Aceste ore reprezintă un fel de cursuri de sănătate, de igienă morală a individului" (R. 40). În majoritatea lor, studenții au simțit că acest tip de ore i-a marcat prin complexitatea problemelor abordate, i-a dinamizat: „Într-un mediu cu o asemenea luminozitate nu mai poate fi vorba de „creiere atrofiate". Totul se transformă, totul devine o incandescență a gândirii exaltând idei impresionante, de o arhitectonică aparte" (R. 54).

Cuvinte cheie: *filosofie, dialog deschis*

The present study consists of arguments based on an open dialogue with medical students in the first year, from UMF Târgu-Mureș, who study philosophy from a historical point of view. We have been interested both in the students' opinions on our courses and seminars and in the way the lectures we deliver contribuite to the spiritual profile of the physicians to be. Here are two of our students' concise opinions: „I think that one who knows philosophy cannot be but better-balanced and wiser than one who is not aware of it and doesn't observe its rules... Actually, these lectures aren't but a kind of mental and moral health courses" (R. 40). Most of the students feel that these courses, by means of the complex matters they tackle, affect them deeply, influence them and strengthen them: „In such a bright environment atrophic brains can no longer exist". Everything is changing, everything is turning into incandescent output of mind giving birth to impressive ideas in a very special framework.

Key words: philosophy, open dialogue

Nevoia de filosofie derivă din specificul existenței omenești; căutarea propriului Eu, căutarea ființării noastre, înțelegerea lumii în ansamblul ei, urmărirea marilor idei de adevăr - bine - frumos, decantarea valorilor și încă multe alte neliniști de clarificat sau de alungat ne îndeamnă spre făgașurile filosofiei. Oricum, problematica este o caracteristică a vârstei tinere, iar recursul la filosofie este calea cea mai sigură și binevenită spre a ieși în întâmpinarea întrebărilor nesfârșite ale tinerilor, spre a le canaliza sensibilitatea și entuziasmul către marile idealuri care au legănat omenirea.

În studiul de față, argumentele noastre, se bazează pe un dialog deschis cu tinerii, în cazul nostru fiind vorba despre studenții de la Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu - Mureș. Autonomia universitară a permis, printr-o hotărâre de senat, introducerea unor ore de Istorie a filosofiei pe parcursul unui semestru al anului I - medicină generală. Ne-a interesat cum apreciază studenții cursurile și seminariile de Istoria filosofiei, precum și aportul acestor ore la formarea profilului spiritual al viitorilor medici.

Am chestionat un număr de 106 subiecți, răspunsurile înregistrate conținând analize profunde și chiar aspecte surprinzătoare.

După un semestru de frecventare a cursurilor de Istoria filosofiei se nasc impresii, se formează păreri: „Părerea mea este că acela care cunoaște filosofie nu poate fi decât mai echilibrat sufletește și mai înțelept decât cel care nu-i respectă principiile... Aceste ore reprezintă un fel de cursuri de sănătate, de igienă morală a individului..." (R. 40).

În majoritatea lor, studenții au simțit că acest tip de ore i-a marcat prin complexitatea problemelor abordate, i-a dinamizat: „Într-un mediu cu o asemenea luminozitate nu mai poate fi vorba de „creiere atrofiate". Totul se transformă, totul devine o incandescență a gândirii exaltând idei impresionate de o arhitectonică aparte" (R. 54).

[1]Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
[2]Universitatea „Petru Maior" Târgu - Mureș
Primit la redacție: 22.04.1997
Adresa pentru corespondență: Gheorghe Crăciun, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

În continuarea studiului nostru ne-am axat pe următoarele coordonate:

-direcțiile în care studenții au resimțit aportul filosofiei pentru împlinirea personalității lor;

-aprecieri asupra manierei de desfășurare a cursurilor și seminariilor de Istoria filosofiei;

-corelația stabilită între orele de Istoria filosofiei și formarea profilului spiritual al viitorului medic;

-sugestii ale cursanților.

Precizăm că orele de Istorie a filosofiei s-au desfășurat nu doar ca o înșiruire de gânditori, ci ca o încercare de abordare a problematicii ontologice, gnoseologice și axiologice prin intermediul operei acestora.

Contribuția acestor ore a fost înregistrată ca o lărgire a orizontului spiritual, ca o îmbogățire a cunoștințelor generale: „Cursurile de Istoria filosofiei au reușit să deschidă ferestre spre orizonturi pe care poate le bănuiam bogate, dar ale căror comori nu am știut să le descoperim. Au reușit o dată în plus să ne trezească gustul pentru îmbogățirea universului nostru spiritual" (R. 10).

Obișnuiți să trăiască într-o realitate imediată, studenții au fost sensibilizați asupra marilor idei de adevăr - bine - frumos, au înțeles că trebuie să-și făurească idealuri care să le călăuzească viața. Aceste cursuri „m-au ajutat să înțeleg că omul trebuie să ajungă să cunoască binele pentru a-l înfăptui ... Am înțeles că trebuie să trăiesc pentru adevăr, pentru dreptate (R. 47). Învățarea filosofiei m-a liniștit, dându-mi forțe noi necesare împlinirii idealurilor propuse în viață și totodată mi-a motivat necesitatea acestor idealuri".

Sensul educațional, înlăturarea simplismului, problematizarea continuă sunt alte aspecte sesizate în legătură cu menirea orelor de filosofie. „Aceste discuții m-au făcut să reflectez îndelung asupra unor probleme pe care probabil altădată le tratam superficial" (R. 25).

Fiind la vârsta căutărilor, subiecții noștri sunt în procesul conturării personalității, iar întâlnirea cu filosofia îi ajută în aceste căutări. „Studiul obiectului Istoria filosofiei a reușit să îmi arate noi laturi ale personalității mele, atât pozitive cât și negative, dându-mi posibilitatea de a-mi corecta anumite greșeli... Am reușit să învăț să gândesc mult mai matur și mai serios la problemele existențiale" (R. 6). „Cursurile și seminariile de filosofie mi-au deschis un drum nou în ceea ce privește rezolvarea problematicii mele ca individ. E un start maiestuos" (R. 92).

Totodată, studenții consideră că datorită acestor ore au început să privească altfel viața, au dobândit un ghid, iar unii și-au schimbat complet stilul de viață. Iată câteva formulări: „Mulțumită cursurilor predate am aflat multe lucruri noi pentru mine, multe idei după care mă pot ghida în viață și care cred că-mi vor fi de un mare folos" (R. 73). „Seminariile, în special, mi-au dezvăluit un fel de a gândi, un fel de a fi și chiar au trasat pentru mine câteva reguli de viață" (R. 57).

În ceea ce privește aprecierile venite din partea tinerilor asupra modului de desfășurare a cursurilor și seminariilor de Istoria filosofiei, remarcăm delimitarea netă de maniera de predare a filosofiei în liceu. Mulți dintre ei se considerau complet lipsiți de informație în acest domeniu, cauzele fiind multiple.

Am găsit două categorii de studenți: unii pentru care orele de Istoria filosofiei au însemnat o continuare a cunoștințelor acumulate în liceu la orele de filosofie și alții care au rezervat puțin timp Filosofiei în liceu, fapt datorat în parte lipsei de interes: „Filosofia așa cum am făcut-o în liceu, a avut puține puncte interesante, prea puține ..." (R.1). La facultate însă interesul lor a crescut: „Pentru mine, studiul „Istoriei filosofiei" a fost ceva util, o experiență nouă, diferită de modul de abordare a filosofiei în perioada liceului" (R. 14).

Studenții au apreciat caracterul deschis al discuțiilor la seminariile de Istoria filosofiei. Maniera de lucru care acceptă diferitele puncte de vedere, depășirea autocenzurii, stimularea gândirii sunt puncte câștigate pentru această disciplină. „Cursurile și seminariile de Istoria filosofiei au fost fără îndoială contribuabile la edificiul nostru spiritual. Partea cea mai interesantă au reprezentat-o pentru mine seminariile, care au probat o adevărată maieutică socratică. Stilul discuțiilor, atmosfera creată au avut darul să ne alunge acea teamă de exprimare liberă care până nu demult era încă prezentă în școli și poate că mai este" (R. 5).

Folosirea metodelor activ - participative s-a dovedit încă odată cea mai bună cale de dobândire a cunoștințelor, fiind în asentimentul tinerilor. „Aceste discuții s-au desfășurat așa cum am dorit să se desfășoare toate celelalte seminarii, adică liber, netimorat, fără teamă că aș putea spune sau aș putea afirma ceva care nu este tocmai științific" (R.9).

Confruntările de idei au generat puncte de vedere superioare. Studenții au remarcat ei înșiși profunzimea temelor abordate și caracterul sintetic al acestora. „M-au impresionat adâncimea și frumusețea ideilor pe care Istoria filosofiei le scoate la suprafață" (R. 71).

Familiarizați cu eseul literar sau stilul gazetăresc la modă, tinerii au fost puși în fața unor texte de maximă coerență logică. Aceste generații au absolvit liceul fără să fi parcurs disciplina „Logică" destul de recent introdusă în planul de învățământ, iar studierea istoriei filosofiei și-a îndeplinit rolul de dezvoltare a gândirii, de a o ajuta pe aceasta să pătrundă în esența lucrurilor. Conform aprecierilor lor, cursurile de Istorie a

filosofiei au fost bine concepute cuprinzând „exact ceea ce era esențial" (R. 9).

În concluzie, cursurile și seminariile de Istorie a filosofiei li s-au părut interesante, termen regăsit în marea majoritate a răspunsurilor primite și pentru care spațiul este prea restrâns spre a face exemplificări.

Dar aspectul revelator al felului în care studenții medicinişti au receptat filosofia îl constituie considerarea acesteia ca parte necesară a formării lor pentru profesia aleasă. „Am ajuns la concluzia că filosofia este într-o oarecare măsură răspunzătoare de formarea unui om. Și este importantă chiar în cadrul medicinii în formarea unui stil de viață, a unor idei corecte, bine gândite, temeinic analizate".

Să nu uităm că o parte dintre absolvenții liceelor se îndreaptă spre medicină nu din chemarea față de această profesiune, ci pentru prestigiul, poziția socială și chiar materială deținută de medic. Ori, prin aceste ore de filosofie mulți au afirmat că au înțeles mai bine adevărata menire a medicului; cel care vindecă trupul lor că trebuie să cunoască și sufletul omului. „Am întâlnit la marii filosofi idei care sunt valabile și pentru noi, mai ales că vom deveni medici și vom avea contact permanent cu omul... Știm că pentru a ajuta un om vom prescrie o serie de vitamine, medicamente, dar medicamentele nu reprezintă totul. Noi trebuie să încercăm să răspundem la problemele care-l frământă, să îl cunoaștem psihologia, să-l înțelegem, să purtăm cu el permanent un dialog și lucrul acesta m-au învățat filosofii pe care i-am cunoscut în orele de Istoria filosofiei" (R. 7).

Ca toți tinerii, candidații la profesiunea de medic vor să se afirme într-un mod ireductibil. „Problemele abordate în acest răstimp m-au făcut să privesc oarecum altfel viața" (R. 40).

În viziunea studenților medicinişti, modelul socratic este de referință, antrenând și alte valori decât cele ale societății de consum. Înțelepciunea socratică se explicitează prin strălucirea gândului unui tânăr discipol de medicină. Reluăm un fragment din R. 40 privitor la lecțiile de filosofie: „aceste ore reprezintă un fel de cursuri de sănătate, de igienă morală a individului".

Îngemănarea dintre filosofie și medicină, dintre asanarea trupului și a sufletului apare acum în toată splendoarea adevărului ei.

Argumentarea, în acest sens, poate fi de natură intelectuală: „marea filosofie, cunoașterea ei, nu trebuie să lipsească din informațiile deținute de oricare om instruit. Pentru un medic în formare erudiția reprezintă o condiție sine qua non a valorii sale profesionale și mai ales intelectuale" (R. 87)

Fondul legăturii dintre filosofie și medicină este mult mai profund, atingând atât aspectul general - uman cât și pe cel profesional: „Filosofia are mare importanță în dezvoltarea noastră ca oameni, ca viitori medici. Medicina nu este, așa cum cred unii, o meserie care se ocupă strict bolile corpului uman, care în cele mai multe cazuri este privit ca un mecanism ce trebuie să funcționeze. Trebuie să țină cont și de suflet. Tocmai acest lucru face filosofia, pune accent pe suflet, pe lumea interioară" (R. 85).

Studenții chestionați și-au imaginat portretul lor ca „medici ai viitorului". Ei au opiniat că profesia lor, mai mult decât orice, are nevoie de omenesc, de dragoste de oameni. Orele de filosofie, consideră ei, „ne-au făcut să înțelegem că suntem posesori a celei mai mari valori pe care o cere calitatea de medic: iubirea de oameni".

Odată atinsă problematica enunțată la începutul studiului nostru vom reține și câteva sugestii ale cursanților. Unele exprimă dorința activării într-un cerc de specialitate iar altele, foarte multe la număr, dorința continuării orelor de filosofie, a extinderii timpului destinat meditației organizate: „Cred că aceste cursuri de istorie a filosofiei ar trebui să se țină pe parcursul întregului an. Astfel ne-am crea o imagine clară asupra a ceea ce suntem și dorim să devenim" (R. 49).

În loc de încheiere, precizăm că predarea orelor de Istorie a filosofiei într-o instituție de învățământ superior își are rostul fie și numai pentru șansa acordării fiecărui tânăr a posibilității de „a-și șlefui diamantele gândirii". Dacă avem în vedere personalitățile în formare, câștigul este enorm.

De fapt, orele de istorie a filosofiei declanșează acea stare de conștientizare atât de necesară existenței umane autentice.

Societatea educațională și educația permanentă

Începând cu acest număr al Revistei de Medicină și Farmacie, Colegiul județean al Medicilor din Târgu - Mureș dorește să acorde revistei nu numai un sprijin material, dar și o implicare redacțională. Este de dorit ca tot mai mulți membri ai Colegiului Medicilor, Colegiului Farmaciștilor, din Mureș sau județele arondate să se adreseze redacției cu cât mai multe articole. Dorința noastră concordă cu cea a Colegiului de redacție, în sensul că revista Universității de Medicină și Farmacie din Târgu - Mureș se dorește cât mai ancorată în procesul de educație permanentă a medicilor și farmaciștilor. Concomitent cu această conlucrare, la sugestia distinșilor noștri colegi, Dl Prorector Prof. dr. Constantin Copotoiu și Dl. Secretar științific Conf. dr. Alexandru Boțianu scriu acest articol, încercând într-o formă restrânsă să mă refer la două concepte vitale pentru început de mileniu cum sunt cele de „societate educațională" și de „educație permanentă".

Termenul de „societate educațională" (learning society) a fost introdus în 1974 de către Torsten Husén și obiectivul vizat era constituirea unei asemenea societăți până la sfârșitul mileniului.

Toate comunitățile profesionale au îmbrățișat termenul iar în țările occidentale a intrat în limbajul oficial.

Husén, în "The Learning Society" (Londra, 1974), arată care sunt trăsăturile unei societăți educaționale:

1. Statutul social al indivizilor va depinde mai mult de educația încorporată în formarea personală (educated ability) decât de condițiile sociale și materiale pe care aceștia le moștenesc.

2. Rolul experților și tehnocraților va crește în așa măsură încât democrația va recurge din ce în ce mai mult la cei cu merite (meritocrație).

3. Accesul la cunoaștere va fi generalizat datorită evoluției spectaculoase a tehnologiilor.

4. Principiul egalității șanselor se va realiza pentru toți indivizii, grupurile sau comunitățile (ofertă „largă" de educație).

„Societatea educațională" a fost imediat privită ca un proiect major căruia i se subordonează politicile diverselor sectoare ale societății. Această concepție marchează trecerea de la o educație centrată pe școală la paradigma educației permanente.

Sistemul de **„educație permanentă"** este un sistem social definit ca ansamblul experiențelor de învățare oferite de societate pe toată durata vieții indivizilor.

Educația permanentă cuprinde trei componente:

1. **Educația formală** care se desfășoară în grădinițe, școli, universități, după programa oficială și se finalizează prin certificate sau diplome. (Activitatea educațională nefinalizată prin diplome este o educație nonformală).

2. **Educația informală** are loc în cluburi, asociații, comunități sau în alte locuri care nu au o misiune educațională. Această educație este complementară și sprijină educația formală. Este exemplul educației extrașcolare (extracurriculare) organizate în sprijinul programelor oficiale.

3. **Educația incidentală**, care este o activitate întâmplătoare (programe TV, concerte, etc.)

Privită astfel, educația permanentă în cadrul societății educaționale a modificat și rolul universității. Funcțiile humboldtiene, funcția academică (calificare superioară) și cea de cercetare nu mai corespund în prezent. Se cere astăzi transformarea universităților în instituții de educație permanentă. Ele nu mai pot fi niște sisteme închise, ci trebuie să fie prezente oriunde are loc procesul de învățare și în legătură cu beneficiarii (funcția socio-economică).

În medicină, unde a existat întotdeauna o îmbinare a pregătirii teoretice cu practica, educația permanentă în calificarea post-graduală a medicilor a funcționat sub formă de cursuri de specializare, de perfecționare, stagii practice, etc. cu toate că datorită unor lipsuri au existat disfuncționalități.

Pentru a face față noilor solicitări de educație permanentă (mai adecvat pentru medicină ar fi termenul de pregătire permanentă) se impune un cadru adecvat, cadru care necesită câteva condiții:

- Existența unui departament (compartiment, direcție) de pregătire permanentă, ca structură specifică, aparte, în cadrul universității;

- Universitatea să poată participa la pregătirea de bază a specialiștilor având laboratoare, aparatură, în general o dotare corespunzătoare. Să aibe revistă proprie, cursuri aduse la zi (informația medicală se schimbă în proporție de 25% din cinci în cinci ani).

- policlinică, farmacie și alte servicii proprii (prin care se asigură o legătură cu „beneficiarii",

răspunzând funcției socio-economice a universității (inclusiv sursă de îmbogățire a bazei proprii).

Trăim astăzi reforma învățământului, reformă care impune individual afirmarea mult mai puternică decât în trecut a rolului propriei personalități și pregătiri în raport cu ceilalți membri ai societății.

Asistăm totodată în lupta dusă de Colegiul Medicilor de a crea un sistem național de educație medicală continuă și de a introduce noi standarde la care medicii trebuie să se adapteze într-un interval de timp foarte scurt.

Sperăm că Revista de Medicină și Farmacie a Universității noastre va răspunde în viitor tuturor acestor deziderate, atât a celor din învățământul medical superior cât și ale profesiei de medic; dorim să fie o cărămidă a sistemului nostru de educație permanentă.

Ioan Muntean
președintele
Colegiului Județean al Medicilor Târgu - Mureș

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
GEORGE EMIL PALADE
19 45

Claude Bernard și vocația sa demiurgică

Aurel Cojocaru

Autorul evocă la 120 de ani de la moartea lui Claude Bernard personalitatea celebrului fiziolog. Sunt trecute în revistă principalele repere ale vieții sale: debutul în dramaturgie, eșecurile, studiul medicinii, influența benefică a întâlnirii sale cu François Magendie, maestrul său, căruia avea să-i succeadă la College de France. Sunt consemnate succint principalele cercetări ale savantului: studiul sucurilor digestive, descoperirea funcțiilor glicogenică și glicogenolitică a ficatului, producerea diabetului experimental, definirea noțiunii de „secreție internă", introducerea conceptului de „mediu intern" în fiziologie, studiul căldurii animale și al termoreglării, descrierea nervilor vasomotori, studiul farmacodinamic al curarei etc. Se fac referiri la lucrările publicate și se insistă asupra celebrei „Introduction à l'etude de la medecine experimentale" (Paris, 1865). Sunt menționați principalii exegeți ai operei sale, este evocată rezonanța pe care opera savantului francez a avut-o în medicina românească de la sfârșitul secolului al XIX-lea și este subliniată importanța sa pentru medicina și fiziologia actuală.

The author evokes the personality of the famous physiologist Claude Bernard at the commemoration of 120 years since his death. Landmarks in his life are mentioned; his debut in drama, his failing, the study of medicine, his beneficial meeting with François Magendie, his mentor, whom he followed at college de France. The main aspects of his research are briefly noted; the study of digestive juices, the discovery of the glycomenic and glycogenelytic functions of the liver, the production of experimental diabetes. He defined the notion of "internal secretion" an introduced the concept of interval medium in physiology. He also studied the animal heat, thermoregulation, described the vasomotor nerves and was interested in the pharmacodynamic study of curare. His works are remembered the stress being laid on his famous "Introduction à l'etude de la medecine experimentale" (Paris 1865) this main desciples are mentioned as well as the impact his work had on the Romanian medicine at the end of the 19th century. This importance for the present medicien and physiology is emphyasized.

„Laisser parler la nature. L'observation et l'experience ne se separent pas; c'est au fond la même chose".

Claude Bernard

S-au scurs de la plecarea sa spre Câmpiile elizee 120 de ani. E mult, e puțin ...? Cert este că evoluția medicinii din secolul nostru i-a confirmat previziunile științifice și este puțin probabil ca ele să fie infirmate în sec. XXI care se apropie insidios, titubând de incertitudini și aureolat de speranță.

S-a născut la 12 iulie 1813 în satul Saint-Julien în apropiere de Villefranche - sur - Saône, ca fiu al unui modest viticultor. Studiază în satul natal, ulterior la colegiul catolic din Villefranche, apoi din Thoissey în departamentul Ain. După absolvire se angajează ca practicant într-o farmacie din Lyon, ucenicie la care renunță în 1833 neinteresându-l deloc.

Acest tânăr de o inteligență scânteietoare care fascinează (portretele din tinerețe și din anii senectuții sunt elocvente[15,21,23]) are ambiții literare. Scrie mai multe piese, între care o tragedie „Arthur de Bretagne" și obținând o recomandare către *Saint-Marc Girardin* pleacă la Paris. Criticul, după ce îi citește lucrarea, îi spune pe un ton deferent, dar fără menajamente, că „n-are talent" și îl sfătuiește să mai încerce, învățând între timp o meserie din care să poată trăi ... de pildă, medicina. Ceea ce, resemnat, tânărul Bernard va și face.[22]

Student în medicină la Paris, intră în 1837 ca extern la Hôtel-Dieu în serviciul lui Magendie[3] căci „observația și experiența nu pot fi disociate" va scrie el mai târziu.[7] Într-o zi, profesorul solicitat de chestiuni urgente, grăbindu-se să prepare la o broască rădăcinile spinale strică preparatul și părăsind nervos laboratorul îl însărcinează pe Bernard să facă altul. La

Disciplina de istoria medicinii, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș
Primit la redacție: 09.03.1998
Adresa pentru corespondență: Aurel Cojocaru, Aleea Cornișa 16/24, 4300 Târgu - Mureș

întoarcere, *François Magendie* este uluit: preparatul tânărului său ucenic nu era cu nimic mai prejos decât excelentele preparate pe care le făcea el însuşi. Dându-şi seama de valoarea lui Bernard, profesorul Magendie îl ia ca preparator în laboratorul său de la Collège de France. „Claude Bernard avea să cunoască aici asprimea acestui maestru pe care avea să-l părăsească, pentru ca apoi să-i succeadă în 1853 la Collège de France" - vor scrie mai târziu M Caullery şi G Canguilhem.[10] Va fi numit aici, de fapt, în 1855 ca profesor titular de fiziologie experimentală, după ce în 1847 Magendie îi încredinţase suplinirea catedrei.[8]

Deşi n-a fost un student strălucit, iar la examenul de internat (1839) s-a clasat printre ultimii, siguranţa cu care stăpânea tehnicile de laborator se dovedise a fi excepţională. În 1843 îşi susţine doctoratul în medicină cu teza intitulată: *„Du suc gastrique et de son rôle dans la nutrition"* dar în 1844 va fi respins la concursul pentru un post de agregat fiindcă „nu dovedise calităţi prea mari de vorbitor",[8] el, vivisectorul neîntrecut, ale cărui prelegeri la Collège de France aveau să fascineze auditoriul şi care după descoperirile efectuate între 1845 şi 1865 avea să fie recunoscut printre cei dintâi fiziologi ai lumii.

Această recunoaştere universală nu i-a împiedicat pe guvernanţi să-l lase să lucreze într-o pivniţă întunecoasă şi umedă - laboratorul de la Collège de France - unde şi-a distrus sănătatea, dar l-a determinat pe Napoleon al III-lea (pe care *Victor Hugo* îl numise, poate exagerând, „Napoleon cel Mic") să-i confere demnitatea de senator. Stranie înţelegere a omului de ştiinţă din partea clasei politice!

Claude Bernard a ocupat la Paris succesiv o catedră de fiziologie generală la Facultatea de ştiinţe de la Sorbona, apoi la catedra de fiziologie de pe lângă Muzeul de Istorie Naturală unde a predat fiziologia generală (celula). Dacă cursurile universitare ţinute în faţa studenţilor urmau o anumită programă analitică, prelegerile sale libere de la Collège de France unde adesea experimenta în faţa auditoriului au reunit - observă Raymond Millet[22] - un public select, de la studenţi şi medici până la scriitori, artişti, oameni de ştiinţă sau capete încoronate. Vom înţelege mai bine excelenţa prelegerilor sale dacă vom reaminti că lecţiile sale de fiziologie au fost audiate de *Louis Pasteur* însuşi.[25]

Pentru meritele sale ştiinţifice i se decernează Premiul de fiziologie experimentală (1847 - 1848, 1851, 1853), este ales membru al Academiei de Ştiinţe (1854), al Academiei Franceze (1868) unde îi succede lui *P J M Flourens*, în fine, membru de onoare al mai multor societăţi ştiinţifice europene. Pe una din cărţile sale apărută în 1872 găsim enumerarea câtorva din prestigioasele sale titluri academice: „... Membre de l'Institut de France et de l'Académie de médecine, Professor de médecine au Collège de France, Professeur de physiologie générale au Muséum d'historie naturelle, etc."[4]

În 1853, în faţa unei comisii alcătuită din *Milne-Edwards*, *Dumas* şi *Jussieu* îşi susţine teza de doctorat în ştiinţele naturale: *Recherches sur une nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux.*

François Dagognet de la Facultatea de litere şi ştiinţe umane din Lyon ne informează (1966) într-un studiu introductiv la cea mai cunoscută operă a savantului[5] asupra cronologiei scrierilor sale publicate aproape toate (cu câteva excepţii menţionate mai jos) de prestigioasa editură „J B Baillière et Fils, Libraires de l'Académie de Médecine" din Paris: *Recherches expérimentales sur le grand sympatique et spécialement sur l'influence que la section de ce nerf exerce sur la chaleur animale* (1853-1854); suita de cursuri publicate în 7 volume ţinute la Collège de France: *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine* (2 vol, 1855 - 1856), *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses* (1857), *Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux* (2 vol, 1858), *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme* (2 vol, 1859), studiile intitulate: *Leçons sur les propriétés des tissus vivants* (1866) şi *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France* (Imprimerie nationale, Paris, 1867); noua serie de cursuri ţinute la Collège de France: *Leçons de pathologie expérimentale* (1871) publicate de dr. Ball în „Medical Times and Gazette" şi traduse din nou de el în franceză, *Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie* (1875), *Leçons sur la chaleur animale, sur les effets de la chaleur et de la fièvre* (1877).

După moartea sa apare seria operelor postume: *Leçons sur les phénomènes de la vie communes aux animaux et aux végétaux* (2 vol, 1878-1879) cuprinzând cursul de fiziologie generală de la Muzeul de Istorie Naturală, *La Science expérimentale* (1878) care include un anumit număr de articole, discursul lui *J B A Dumas* şi *P Bert* la funeraliile lui Claude Bernard şi Elogiul lui P J M Flourens, din discursul de recepţie la Academie ţinut la 27 mai 1869, *Leçons de physiologie opératoire*, *Cours de médecine au Collège de France* (1879), *Pensées, Notes détachées* publicate de doctorul Delhoume (1937), *Philosophie* publicată de J Chevalier (Boivin, 1938), *Le Cahier rouge* (Gallimard, 1942) publicat de *L Delhoume* şi ediţia sa integrală intitulată: *Cahier de Notes, 1850-1860* (Gallimard, 1965)

prezentat și comentat de *Mirko Dražen Grmek*, prefațat de *Robert Courrier*, secretar permanent al Academiei de Științe și apărut într-o versiune română în traducerea lui Horia Vasilescu cu un Cuvânt înainte semnat de *G Brătescu* (1969).

Ca în atâtea situații similare din istoria umanității, geniul acestui savant s-a confruntat cu mari dificultăți materiale. „Am cunoscut - scria el - durerea omului de știință care, din cauza lipsei de mijloace materiale nu poate să întreprindă realizarea experiențelor pe care le concepe și este obligat să renunțe la anumite cercetări ori să-și abandoneze descoperirea în stare de proiect".[10]

Claude Bernard a explorat întreaga fiziologie, vocația sa demiurgică manifestându-se în cele mai diverse ramuri ale acestei științe. Studiază între 1843-1856 sucurile digestive, saliva, sucul gastric, sucul pancreatic și demonstrează rolul pancreasului în digestia grăsimilor, susținând contrar opiniilor lui *Pasteur* existența unor fermentații fără intervenția microorganismelor. Abia la începutul secolului nostru *E H Fischer* va confirma ipoteza savantului francez demonstrând corespondența dintre un ferment și substratul asupra căruia acesta acționează.[17,25]

În 1848 când Europa, inclusiv Franța era cuprinsă de febra revoluției, Bernard descoperă funcția glicogenică a ficatului, rămânând exterior oricărei problematici sociale: fiziologul și-ar părăsi prea ades scalpelul dacă s-ar lăsa antrenat de vijeliile politice care trec pe la fereastra lui. Sunt propriile sale gânduri.[22] În 1855 izolează glicogenul, stabilește constanța conținutului de glucoză al sângelui și, prin studiul funcției glicogenolitice a organului hepatic detaliată în *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine*, conferă cel dintâi substanță conceptului de *secreție internă*, fiind considerat astăzi unul din precursorii endocrinologiei.

Glucoza, arată Bernard, este sursa căldurii animale studiate de *A -L de Lavoisier* și *P -S de Laplace*, dar sediul acestei combustii nu este plămânul cum credeau cei doi savanți, ci țesuturile. Perturbarea echilibrului metabolic a cărei rezultantă este glicemia normală, arată el în *Leçons sur le diabète et la glycogenèse animale* (Paris, 1877), produce diabetul zaharat. În aceeași ordine de idei demonstrează posibilitatea influențării funcției glicogenolitice a ficatului prin înțeparea bulbului rahidian (*piqûre diabétique*), demers experimental urmat de glicemie și glicozurie. Astăzi, este un fapt bine cunoscut, inclus în manualele universitare, că „glicemia, concentrația glucozei circulante este menținută în limite normale (0,8 - 1,2 g/%) prin intervenția unor mecanisme homeostazice de control neurohormonal care asigură echilibrul dintre utilizarea glucozei circulante și eliberarea sa din depozite"[16]

Claude Bernard a introdus în fiziologie conceptul de „mediu intern" (*le milieu intérieur*), „produs de secreție al organelor cu compoziție constantă",[2] prin care înțelegea „seulement le plasme du sang"[4] - noțiunea include plasma interstițială, sângele și limfa. Întâlnim acest concept în *Leçons sur les propriétés physiologique et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme.* Studiind termoreglarea, Bernard arată că sângele care vehiculează glucoza și oxigenul este reglatorul căldurii animale. Rolul sistemului nervos în termoreglare se exercită prin acțiunea simpaticului asupra calibrului vaselor sanguine. Descrie nervii vasomotori (1852, 1858) și aprofundează fiziologia și patologia sistemului nervos. Organismul, observă savantul, reacționează la perturbările din mediul ambiant prin mecanisme compensatoare.[3,8,9,10]

Claude Bernard a consacrat o parte a vieții sale, dezvoltării pe baze experimentale cu metode fiziologice a cercetărilor de farmacologie și toxicologie, cu referire specială la fiziologia mușchilor și experiențele de curarizare. Extract brut, uscat, din diferite specii de Strychnos (Strychnos nux vomica), curara conține o serie de alcaloizi (tubocurarina etc), care blocând placa terminală paralizează musculatura[24] și era - ca și astăzi - preparată de aborigenii din bazinul hidrografic al Amazonului, fiind utilizată ca otravă pentru săgeți (curara = „otravă"). De notat că informații pertinente asupra curarei au fost furnizate de *A J A Bonpland* și de *F W H A von Humboldt* - prima informație asupra curarei datează din 1595 iar izolarea principiilor ei active din 1886 - dar farmacodinamia curarei a fost elucidată de către Claude Bernard.[4,8,18]

Meditând asupra propriilor sale descoperiri, reflectând asupra cercetărilor altora, savantul francez a stabilit criteriile generale ale experimentării în biologie și medicină într-o carte celebră care l-a făcut nemuritor: *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* (Paris, 1865).[5]

Acest opus, strălucită expunere a filozofiei și metodologiei științelor fiziologice[3,5,9,10,21,23] despre care Claude Bernard însuși ar fi putut spune ca Horațiu: „Exegi monumentum aere perennius", a fost tradus în numeroase limbi, inclusiv la noi în țară de un eminent iatroistoriograf român, *G Brătescu*,[12] care a prefațat cartea însoțită de comentarii și note cu un amplu studiu introductiv.[8] Profunzimea gândirii, rigoarea cu care ne relatează despre propriile sale descoperiri, stilul literar inefabil, fac din acest ilustru fiziolog unul din cei mai elevați scriitori ai lumii.

„Ați creat un stil" a remarcat *Patin* în

răspunsul la discursul de recepție al savantului în Academia Franceză. Despre geniul său de scriitor va vorbi *Ferdinand Brunetière*, celebrul critic literar francez, adept al pozitivismului, cu ocazia dezvelirii monumentului lui Claude Bernard de la Lyon (1894).[8]

Comparată cu *Principes de Médecine expérimentale*, operă postumă, publicată de doctorul *L Delhoume* (P.U.F. Paris, 1947) pe baza manuscrisului preluat după moartea savantului de către *J A d'Arsonval*, „*Introducerea în studiul medicinii experimentale* a fost și rămâne cartea reprezentativă pentru gândirea lui Claude Bernard".[8]

Introducerea, „o lucrare capitală care marchează o epocă în istoria gândirii omenești" cum o caracteriza *J L Faure*,[8] figurează în programa bacalaureatului francez, pasaje din ea au fost publicate în colecțiile școlare ale „clasicilor literaturii", tezele sale fundamentale au fost asimilate de *Émile Zola* în încercările sale de elaborare a „romanului experimental"; unii exegeți au comparat-o cu celebrul „Discours de la méthode pour bien conduire sa raison et chercher la vérité dans les sciences" (1637) al lui Descartes.[8]

La data apariției cărții (1865), bacteriologia nu se născuse încă, anatomia patologică, fizica și chimia nu aveau consistența și complexitatea științifică de astăzi. Medicina era considerată o artă care se bazează exclusiv pe simț clinic, inspirație, intuiție, instinct. Astfel încât, la primul său curs la Collège de France (1847) Claude Bernard s-a simțit obligat să spună: „Medicina științifică pe care sunt însărcinat să v-o predau nu există".[8] Deși *Pierre Mauriac* îl considera un mare savant căruia îi lipsea spiritul filozofic, prin *Introducerea în studiul medicinii experimentale* spiritul său circumspect se delimitează de fondatorul pozitivismului (*Auguste Comte*), de adepții acestuia (*Émile Littré, Marcelin Berthelot*) și de materialismul vulgar (*Jakob Moleschott*), susține determinismul în știință - opus vitalismului (*Paul Joseph Barthez*) și fatalismului, critică empirismul și previne asupra scepticismului, după cum subliniază caracterul subiectiv al finalismului.[8]

Pretinsa neutralitate filozofică a științei nu există, remarcă G Vassails[8] în „Claude Bernard et la prétendue neutralité philosophique de la science" (Pensée, 1951 - 1952). Găsim în studiul lui Pierre Lamy[19] faptul că Charles Richet, comparându-l pe Pasteur cu Bernard făcea următoarea apreciere: „în domeniul practicii descoperirile lui Pasteur au determinat o răsturnare mai plină de consecințe decât cele ale lui Claude Bernard, dar dovedind o putere de observație și o logică egală, Claude Bernard este mai mare decât Pasteur ca înălțime de gândire, ca adâncime a cugetării, ca lărgime de vederi".

Introduction à l'étude de la médecine expérimentale[5] cuprinde după o „Introducere" 3 părți: „Despre raționamentul experimental", „Despre experimentul la ființele vii" și „Aplicații ale metodei experimentale la studiul fenomenelor vieții". Claude Bernard tratează în cartea sa „Despre observație și experiment", „Despre ideea apriorică și despre îndoială în raționamentul experimental" (partea I); face „Considerații experimentale comune ființelor vii și corpurilor brute" și „Considerații experimentale speciale pentru ființele vii" (partea a II-a); dă „Exemple de cercetări fiziologice experimentale" și „Exemple de critică experimentală fiziologică"; discută „Despre cercetarea și critica aplicată în medicina experimentală" și „Despre obstacolele filozofice pe care le întâmpină medicina experimentală" (partea a III-a).

„Păstrarea sănătății și vindecarea bolilor: aceasta este problema pe care și-a pus-o medicina încă de la originile sale și a cărei rezolvare științifică o urmărește și astăzi".[5] Nici o descoperire nu constituie, remarcă el în această carte tonică, o limită a cunoașterii. Mentalitatea experimentatorului trebuie să fie eliberată de orice fel de spirit de sistem, supunându-se controlului unei metode ea însăși perfectibilă și deci îndoielnică fără a ajunge prin aceasta la scepticism.[10] „Prin ea însăși metoda experimentală nu reprezintă altceva decât un raționament cu ajutorul căruia supunem metodic ideile noastre experienței faptelor".[5] În controversa care a polarizat tabere adverse în jurul ideii dacă medicina este artă sau știință, Claude Bernard se situează tranșant de partea celor care o consideră o știință biologică aplicată,[11,13,14] subliniind că „La partie scientifique et purement théorique de toutes nos connaissances est absolument impersonnelle".[4]

Arătând că medicina poate fi o știință experimentală (nu numai o medicină de observație), Claude Bernard scria cu modestie: „Desigur că nu pretind a fi primul care a crezut ca fiziologia să fie aplicată la medicină. În stadiul actual al științei, adăuga el, nimeni nu poate pretinde să explice pe deplin patologia prin fiziologie, către aceasta trebuie să tindem fiindcă acesta este drumul științei dar trebuie să ne ferim de iluzia că astfel problema ar fi rezolvată". „Obișnuința de a recurge la explicații vitaliste, continuă el în altă parte, ne face lesne încrezători și ușurează pătrunderea în știință a unor fapte greșite sau absurde". „Medicina experimentală așa cum o concepem noi cuprinde problematica medicală în totalitatea ei și include, scria Claude Bernard, atât medicina teoretică cât și medicina

practică". „Astăzi, constată el cu amărăciune, medicina științifică nu s-a constituit, dar datorită metodei experimentale care pătrunde tot mai mult în acest domeniu, ea tinde să devină o știință precisă. Medicina se găsește într-un moment de trecere, vremea doctrinelor și a sistemelor personale a trecut, ele fiind înlocuite încet cu teoriile care reprezintă stadiul actual al științei, reprezentând din acest punct de vedere rezultatele eforturilor tuturor".[5,8]

Fenomenele vieții, consideră el, sunt, cu toată aparența lor de spontaneitate, dependente de legi tot atât de precise, fixe și previzibile ca și cele ale materiei nevii. Deși convins că medicina experimentală nu corespunde nici unei doctrine medicale[20] și nici unui sistem filozofic și cu toate că teoretic Bernard admite existența unei „cauze primare", creatoare a vieții, inaccesibilă înțelegerii noastre, forța vitală și cauza finală sunt eliminate din studiul fenomenelor fiziologice. Delimitând cu strictețe domeniul științei scrie: „la science n'a pas pour objet de prouver ni désapprouver Dieu, elle est indépendante de cette question. Le matérialisme qui affirme qu'il n'y a rien au-delà de la matière sort de la science".[23]

În discursul de recepție la Academia franceză inserat în volumul *La science expérimentale* Claude Bernard a combătut excesele „filozofiei naturii": „Dacă ne-a fost dat să cunoaștem legile naturii acestea este cu putință numai cu condiția de a le deduce cu ajutorul experienței prin analiza directă a fenomenelor, iar nu apelând la concepțiile speculative ale minții noastre", și confirmându-și ideea în *Leçons de physiologie opératoire* scria: „Nu pot admite ca știința să caute sprijin în ideile metafizice și religioase, după cum nu admit ca religia să caute argumente în rezultatele și teorile științifice care fiind întotdeauna provizorii și dependente de nivelul cunoștințelor noastre actuale sunt în permanență mobile și supuse discuției. O astfel de alianță nu întărește nici opiniile religioase nici pe cele științifice".[8] Interesul său pentru filozofia științei a rămas constant pe parcursul vieții.[6]

Au existat desigur filozofi și scriitori celebri care sondându-i ezitările au încercat să facă din el un adept al idealismului (*Henri Bergson*), l-au criticat pentru amestecul de vitalism și agnosticism (*Jean Rostand*), l-au atacat pentru gândirea științifică și impactul social al determinismului său (*Léon Daudet*), l-au acuzat pentru îndepărtarea sa de fideism (*Pierre Mauriac*) și l-au admonestat, plecând de la afirmația că ar fi catolic practicant, pentru devierile sale idealiste (*Marcel Guibert*). Și aceasta în timp ce *Emile Zola* mărturisea că prototipul savantului din „Doctorul Pascal" cu care intenționa să încheie ciclul de romane „Rougon-Macquart", savant ale cărui cercetări se confruntă cu prejudecățile sociale și religioase ale timpului, nu era altul decât Claude Bernard.[8]

În magistralul său *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie en France* scris cu ocazia expoziției internaționale din 1867, Claude Bernard atrăgea atenția autorităților asupra necesității imperioase de a se asigura condiții materiale mai bune cercetării științifice. Observațiile sale pertinente au fost confirmate pe deplin în secolul nostru când statele care au investit cel mai mult în cercetarea științifică fundamentală (SUA, Japonia, Germania, Franța, Marea Britanie, Canada, Rusia, etc) au devenit și cele mai mari exportatoare de știință și tehnologie din lume, asigurând pe această cale progresul întregii umanități.

Datorită influenței covârșitoare pe care a exercitat-o personalitatea lui Claude Bernard asupra contemporanilor săi, se dezvoltă la sfârșitul secolului al XIX-lea numeroase laboratoare de fiziologie în universitățile cu tradiție ale lumii, se înființează institute cu atribuții didactice și de cercetare și numeroase periodice de fiziologie de circulație internațională.[1]

Ca o ironie a sorții, ilustrul savant care a primit din partea corpului academic toate onorurile pe care și le poate dori un om de știință, cărora i-au acordat stima și prețuirea lor frații Goncourt și Ernest Renan, Théophile Gautier și Gustave Flaubert,[3] a fost tratat de propria-i soție care l-a părăsit și de fiicele sale cu indiferență totală. Mai mult, doamna Bernard care devenise patroana unei societăți de protecție a animalelor și-a atacat soțul în presă sub pretextul că „ucide" animale,[22] iar una dintre fete a înființat în apropierea Parisului un azil pentru câinii amenințați de vivisectori. Acest savant de geniu a murit în singurătate, la Paris, în 11 februarie 1878. Soția sa și cele două fiice n-au fost de față; unul dintre elevii săi, J A d'Arsonval i-a închis ochii. În discursul ținut la 16 februarie 1878, cu ocazia funeraliilor naționale organizate la propunerea lui *Léon Gambetta*, fiziologul și neurologul parizian *Alfred Vulpian* recunoaște că „el a fost cu adevărat în deplinul înțeles al cuvântului, un maestru al aproape tuturor fiziologilor epocii sale".[8]

Claude Bernard a creat o prestigioasă *școală de fiziologie* din care au făcut parte: *Paul Bert*, succesorul său la Sorbona (a studiat anoxia, publicând la Paris în 1877: „La pression barométrique. Recherches de physiologie expérimentale"), *Jacques A d'Arsonval*, urmașul său la Collège de France (a introdus în 1887 curenții de înaltă frecvență în terapeutică), *Albert F Dastre* (publică la Paris împreună cu *J P Morat* în 1884 „Recherches expérimentales sur le système nerveux vasomoteur"), *Charles Brown-Séquard* (a studiat fiziologia și patologia măduvei spinării),

Charles Richet (descrie împreună cu P Portier fenomenul de anafilaxie), *Émile Gley* (a stabilit criteriile histologic, chimic şi fiziologic pentru definirea glandelor endocrine), *John Call Dalton* (promovează în SUA tehnicile operatorii ale lui Claude Bernard), *Constantin A Polichronie* (şi-a susţinut la Paris teza de doctorat sub conducerea lui Claude Bernard şi Paul Bert intitulată: „Studiu experimental asupra acţiunii terapeutice şi fiziologice a ipecacuanhei şi a alcaloidului său") *Ivan Ramazovici Tarhanov* (a descoperit reflexul psihogalvanic) şi mulţi alţii.[8,9,10]

Dastre făcea remarca că datorită lui Claude Bernard fiziologia a devenit o ştiinţă independentă având metodele şi obiectivele sale proprii. *Henri Bergson,* reluând o idee a lui *Jean Baptiste André Dumas* scria că Bernard n-a fost un fiziolog ci fiziologia însăşi, iar *Paul Bert* va spune cu simplitate: „Il découvrait comme d'autres respirent".[3]

Lucrările lui Claude Bernard au rămas pentru medicii şi fiziologii români o operă de referinţă iar viaţa sa un model de existenţă, sacrificată pe altarul unei idei: elaborarea unui concept general al medicinii ştiinţifice sub denumirea de *medicină experimentală.*

Au scris la noi în ţară despre el numeroşi autori, unii, prestigioşi savanţi, care au valorificat prin propriile cercetări ideile fecunde ale „Introducerii": A Sutzu, A N Vitzu, D Călugăreanu, N Kalinderu, C A Polichronie, E Racoviţă, I Athanasiu, O Apostol, N Şanta, A Mironescu, F I Rainer, D Danielopolu, V Răşcanu, G A Benetato, acad. Gheorghe Brătescu, acad. Ion Haulica, acad. Ion Baciu et al. Unele periodice medicale îi vor acorda operei lui Bernard încă în cursul vieţii savantului, atenţia cuvenită: „Medicul român" (1859), „Gazeta spitalelor" (1867), „Gazeta medico-chirurgicală a spitalelor" (1870).

Numeroasele achiziţii ale ştiinţelor fiziologice actuale: reconsiderarea conceptului clasic „un neuron, un mediator chimic", precizarea rolului de mediator chimic sau cotransmiţător al unor aminoacizi şi peptide biologice, cunoaşterea hormonilor secretaţi de sistemul endocrin difuz, descoperirea unor produşi fiziologici activi de natură lipidică, cunoaşterea participării canalelor ionice şi pompelor active membranare în geneza unor importante manifestări funcţionale,[16] sunt tributate atât dezvoltării impetuoase a tehnologiei secolului nostru cât şi orientării deterministe, cauzal - analitice a fiziologiei imprimate de savanţii secolului al XIX-lea (Johannes Peter Müller, Carl Ludwig, Hermann von Helmholtz et al.) printre care se distinge cu pregnanţă personalitatea generoasă şi inconfundabilă a lui Claude Bernard.[1,3,8,9,21,23]

BIBLIOGRAFIE

1 Baciu I - *Fiziologia normală şi patologică,* în Bologa V L (sub îngrijirea) - Istoria medicinei universale. Editura Medicală, Bucureşti, 1970:374-386

2 Baciu I - *Fiziologie.* Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1977

3 Bariéty M, Coury C - *Histoire de la médecine.* Librairie Arthème Fayard, Paris, 1963:656-668

4 Bernard Cl - *Leçons de pathologie expérimentale.* J B Bailliere et Fils, Paris-Londres-Madrid, 1872

5 Bernard Cl - *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (chronologie et préface par François Dagognet).* Garnier - Flammarion, Paris, 1966

6 Bernard Cl - *Caiet de note* (1850 - 1860) (trad. de Horia Vasilescu), Editura Ştiinţifică, Bucureşti, 1969

7 Binet L, Delhoume L - *Les dernieres leçons de Claude Bernard,* J de Physiol, 1950; 42:739-749

8 Brătescu G - *Despre concepţiile filozofice ale lui Claude Bernard.* În Claude Bernard: Introducere în studiul medicinii experimentale (trad din limba franceză, studiu introductiv şi note de G Brătescu). Editura Ştiinţifică, Bucureşti, 1958:7-57

9 Brătescu G (sub îngrijirea) - *Dicţionar cronologic de medicină şi farmacie.* Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1975

10 *Canguilhem M, Canguilhem G - Physiologie animale.* In: Taton R (sous la direction): Historie générale des sciences, tome III: La science contemporaine; volume I: La XIXe siecle. Presses Universitaires de France, Paris, 1961:475-484

11 Cojocaru A - *Istoria medicinii,* vol. I, UMF Târgu - Mureş, 1995:1-3

12 Cojocaru A - *Sub specie aeternitatis,* Revista de Medicină şi Farmacie Orvosi és Gyógyszereszeti Szemle, UMF Târgu - Mureş, 1998 (sub tipar)

13 Cojocaru A - *Istoria medicinii,* vol. II, UMF Târgu - Mureş, 1998 (în curs de apariţie)

14 Cojocaru A - *Istoria medicinii,* vol. III, UMF Târgu - Mureş, 1998 (sub redactare)

15 Csehi G, Mikó I - *Claude Bernard az elet egysége* Kriterion Könyvkiadó, Bukarest, 1975:12-13

16 Haulică I - *Fiziologia umană.* Editura Medicală, Bucureşti, 1989:46-48

17 Iftimovici R - *Istoria medicinei.* Editura All, Bucureşti, 1994:205-207

18 Izsák S - *Farmacia de-a lungul secolelor.* Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1979:12-18

19 Lamy P - *Claude Bernard et le matérialisme.* Editions Felix Alcan, Paris, 1939

20 Magner L N - *A History of Medicine.* Marcel Dekker Inc, New York-Basel-Hong Kong, 1992

21 Mette A, Winter Irena - *Geschichte der Medizin,* VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1968

22 Millet R - *Claude Bernard sau aventura ştiinţifică* (trad de F Gottlieb), Bucureşti, 1948

23 Sournia J C - *Histoire de la médecine et des médecins.* Larousse, Paris, 1991:350-353

24 Stroescu V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale.* Editura Medicală, Bucureşti, 1989, 1:514-527

25 Tăuntu P - *Louis Pasteur,* Editura Tineretului, Bucureşti, 1959

Al 17-lea Congres Internațional de Cancer
Rio De Janeiro, 23-28 August 1998

Între datele menționate a avut loc în marele oraș brazilian reuniunea științifică pe care președintele ei, profesorul Marcos F Moraes, directorul institutului național brazilian de cancer, a caracterizat-o ca una dintre cele extraordinare realizate vreodată, atât prin calitatea și numărul participanților din lumea întreagă, cât și prin programul științific cuprinzând cele mai noi și semnificative aspecte de oncologie clinică, de prevenire și educație, de cercetare fundamentală în cancer. Au fost programate conferințe ale celor mai competenți specialiști, alături de simpozioane cu subiecte de oncologie teoretică sau clinică și numeroase comunicări sau postere grupate pe diferite probleme. S-a dat o importanță deosebită aspectelor legate de îngrijirea bolnavilor, de combaterea durerii, dar și de reabilitarea și educația profesională a bolnavilor.

Interesul deosebit al Braziliei, al Americii latine în general, pentru această problemă reiese în primul rând din existența în această regiune a unui număr încă important de bolnavi recunoscuți într-un stadiu avansat. Această situație explică numărul important de decese prin cancer, în jur de un milion anual la o populație de 166 milioane, cât și diferențele dintre regiunile nordice și sudice ale țării, exprimând intervenția unor factori sociali și economici.

Lucrările au avut loc la Riocentro, una din performanțele recente ale prestigioasei arhitecturi braziliene, uriaș palat gen Pompidou extins mai degrabă în suprafață decât în înălțime, în ambiția unui parc tropical fermecător. Ele s-au deschis de fapt în seara zilei de 22 august, cu saluturile oficiale, un concert de muzică de cameră braziliană din care n-au lipsit compozițiile lui Heitor Villa-Lobos și recepția celor aproximativ 4000 participanți pe terasele palatului. Aceștia proveneau atât din țările europene și americane, cât și din Australia, Noua Zeelandă sau Africa, inclusiv din Africa de sud, Egipt, Libia sau Zambia, ca și din Orientul mijlociu; ca de obicei au participat, numeroși cercetători din Asia, în special din Japonia, China, India, Coreea, Malaezia sau Vietnam.

În desfășurarea congresului, au fost deosebit de interesante conferințele susținute de personalități ale cancerologiei mondiale invitate să vorbească despre experiența lor în probleme esențiale ale bolii. Astfel, *Richard Doll* (Regatul Unit), protagonist al studiilor de carcinogeneză, și-a intitulat sugestiv expunerea: despre natură și nutriție sau potențialul carcinogen al comportărilor umane. Din îndelungile sale observații reiese că obiceiurile unor persoane, comportamentul lor, sunt uneori mai importante în producerea cancerului decât agenții externi, ceea ce oferă largi posibilități de prevenire prin aplicarea unor metode educative. Experiența ultimilor ani a demonstrat că efectele fumatului sunt mult mai grave și mai extinse decât s-a crezut; în țările industrializate acest obicei este responsabil de producerea a 30% din cazurile de cancer, nu numai pulmonar ci și al altor organe, fiind la fel de nociv la femei ca și la bărbați.

Observații atente au produs însă surpriza existenței unei acțiuni carcinogene a alcoolului, în asociere cu fumatul, în cazul cancerului bucal, faringian sau laringian, dar și în cazul cancerului mamar la femeie, probabil în urma interferenței în metabolismul hepatic și al estrogenilor. S-a constatat de asemenea o incidență crescută a tumorilor maligne, în special a cancerului mamar, ca și a celui de vezică biliară sau de corp uterin, la persoanele supraponderale, după cum un regim alimentar bogat în legume și fructe verzi și galbene are un efect protector față de apariția bolii; nu s-a putut însă demonstra cu certitudine un efect protector deosebit al carotenilor.

Cancerul hepatic, frecvent în țările tropicale, apare evident legat de infecția cu virusurile hepatitei B și C și se speră că vaccinarea în copilările va duce la o scădere importantă a incidenței concomitente a hepatitelor și a cancerelor hepatice. Creșterea incidenței melanomului la persoanale de rasă albă apare de asemenea evident legată de expunerea exagerată la radiația ultravioletă solară care poate fi evitată.

În general, alte forme de cancer n-au prezentat o creștere semnificativă a incidenței în ultimii ani în țările industrializate, cu excepția limfoamelor nehodgkiniene și a cancerelor de testicul. Fenomenul ar putea fi urmarea existenei în mediul înconjurător a unor carcinogeni necunoscuți. Întrucât în ultimul timp s-a demonstrat natura virală a unor tumori maligne,

această ipoteză trebuie luată în considerare, mai ales datorită perspectivelor profilactice și curative deschise de prepararea unor vaccinuri.

Toate aceste aspecte subliniază importanța raportului care se stabilește între o substanță cu potențial carcinogen și comportarea diferitelor organisme umane în favorizarea sau prevenirea tumorilor maligne.

O adevărată completare a conferinței precedente a fost expunerea lui *David Hill* (Australia) asupra științei comportamentului, asupra investigării celor mai potrivite metode de educație sanitară, de convingere a publicului larg pentru aplicarea unor măsuri care să evite acțiunea carcinogenă a mediului. Desigur s-a insistat asupra campaniei antifumat dar, preocupare particulară a specialiștilor australieni, și pentru combaterea expunerii excesive la radiația solară, cauză a creșterii importante a incidenței leziunilor cutanate maligne.

Donald Metcalf (Australia), pionierul cercetărilor asupra rolului timusului în imunitate și colaborator apropiat al lui Burnet, a vorbit despre combinația fatală dintre autostimulare și autoregenerare ducând la apariția cancerului. Observații clinice și experimentale demonstrează cum tulburări ușoare și întâmplătoare ale procesului de regenerare celulară din organism pot să ducă la regenerări excesive exprimate prin procese neoplazice.

Roberto Estévez (Argentina), care exact acum 20 de ani organizase cel de al 12-lea Congres Internațional de cancer la Buenos Aires, chirurg oncolog preocupat de aspectele experimentale ale cancerului, a vorbit despre contribuția cercetării fundamentale la perfecționarea oncologiei clinice, despre importanța translației cercetării în clinică. De exemplu, s-a subliniat importanța telomerilor, structuri cu rol esențial în stabilizarea porțiunilor terminale ale cromozomilor și ancorarea lor în matricea nucleară, ca și a telomerazelor, enzime care controlează activitatea lor. Observații recente asupra acestor structuri furnizează explicații mai clare asupra mecanismelor apoptozei și a morții celulare selective, inhibitorii telomerazei putând facilita moartea celulelor canceroase.

Studiul moleculelor de adeziune sau al anticorpilor monoclonali a permis de asemenea subtile aplicații practice cum ar fi acțiunea unor astfel de anticorpi împotriva unor glicoproteine produse de gene care reglează formarea de pori în endoteliul capilalelor limfatice sau sanguine și favorizează pătrunderea și adeziunea celulelor canceroase ducând la constituirea metastazelor. Anticorpii monoclonali sunt valoroși și în evidențierea structurilor genetice care se interferează în producerea cancerelor mamare, pulmonare sau de intestin gros.

Herald Zur Hausen (Germania), în legătură cu intervenția unor virusuri în apariția cancerului, a vorbit despre relația dintre virusul papiloma uman și cancerul cervical, relație necesară dar nu suficientă în producerea bolii. În afară de infecția cu acest virus sunt necesare modificări ale unor gene specifice permițând expresia unor oncogene virale care în mod normal sunt reprimate în celulele în proliferare. Într-o primă fază, virusul este capabil să producă mutația acestor gene după care, într-o a doua fază, factori chimici și fizici cu potențial mutagen pot contribui la apariția cancerului cervical. Este demonstrată în special acțiunea tipurilor 16, 18, 33 și 35 de virus papiloma, dar și tipurile 45, 52 și 58 par să se interfereze mai rar. În sfârșit, infecția cu HIV, prin deprimarea imunității favorizează în mod evident infecția cu virus papiloma.

În problema bolilor limfoproliferative, *Heinz Ludwig* (Austria) a discutat rolul interleukinei 6 (IL-6) în apariția și propagarea mielomului multiplu. Pornind de la observația că în cazul sarcomului Kaposi apărut la bolnavi cu SIDA IL-6 virală are un rol evident în apariția și propagarea bolii, consideră că această limfokină are rol și în producerea și evoluția mielomului multiplu. În mod cert există o relație între nivelul IL-6 și prognosticul bolii, aceasta apărând ca un factor de proliferare care crește agresivitatea bolii. Există și alți factori care stimulează proliferarea celulelor neoplazice, după cum există și cazuri în care celulele mielomatoase devin independente la stimularea cu IL-6. În orice caz, administrarea de anticorpi anti IL-6 inhibă proliferarea mielomatoasă, dar acest efect este de obicei trecător: progresul bolii poate fi temporar oprit, dar nu se obțin remisiuni definitive. S-a sugerat și utilizarea de anticorpi anti- receptori IL-6 sau de antigene care inhibă expresia IL-6 sau a receptorilor IL-6. Rămâne însă problema controlului unor celule neoplazice care sunt independente față de stimularea de către IL-6. În acest sens, dintre medicamentele bifosfonate, pamidronatul pare să aibe o acțiune mai eficientă, tocmai datorită efectului său asupra sistemului imun, posibil asupra IL-6; de aici evidenta acțiune favorabilă, încetinind evoluția bolii și calmând durerile osoase.

Elisabeth Mickiewicz (Argentina) s-a referit la progresele recente ale aplicării interferonului în tratamentul tumorilor solide, în special în melanoame (uneori în combinație cu chimioterapia), în nefrocarcinoame sau în carcinoide. S-au obținut rezultate substanțiale chiar în forme avansate de melanom datorită proprietăților anti-angiogenice și chimioradiosensibilizante ale substanței. Rezultate încurajatoare au fost înregistrate și în tratamentul limfoamelor, mieloamelor sau al leucemiei cu celule păroase.

Combaterea durerii în cancer și problema alegerii celor mai potrivite metode paliative au constituit subiectul discuțiilor unor simpozioane asupra controlului farmacologic al durerii în cancer (moderator: *Michael H Levy*, USA) sau asupra tratamentului paleativ (moderator: *Arthur G Lipman*, USA). Alte simpozioane au abordat cele mai variate aspecte ale oncologiei clinice și experimentale, dar și aspecte psihosociale ale cancerului. S-au discutat problemele actuale legate de prevenirea, diagnosticul timpuriu, tratamentul complex în principalele forme de cancer: bronhopulmonar, mamar, prostatic, gastrointestinal, uterin, ovarian, testicular, cutanat, cerebral, fără să se neglijeze limfoamele și leucemiile sau tumorile sarcomatoase. O documentată conferință asupra sarcoamelor de părți moi a fost susținută de *M Brennan* (USA). Simpozionul asupra opțiunile terapeutice în cancerul mamar a fost susținut reprezentanții colegiului american al chirurgilor, fiind moderat de *Jonathan E Rhoads*, în vârstă de 92 ani; s-a insistat asupra criteriilor de selecționare a cazurilor pentru intervenții conservative.

Cercetarea fundamentală a constituit subiectul a numeroase discuții despre biologia moleculară a cancerului, cromosomii sai, protezele în cancer, importanța instabilității genetice și a mutațiilor, citokinele și alți semnalizatori, apoptoza și telomeraza, ciclul celular, glicozilarea aberantă și importanța angiogenezei, a adeziunii celulare și a coagulării. S-au subliniat posibilitățile de aplicare practică a acestor cercetări: detectarea timpurie a transformării canceroase prin metode moleculare, terapia biologică, vaccinuri și seroterapie, ca și, desigur, aplicarea anticorpilor monoclonali în diagnosticul și tratamentul cancerului. S-a vorbit și despre aspectele tehnice și etice ale clinicii, despre psihologia bolii, despre importanța sfatului genetic în prevenirea diferitelor forme de cancer, de programe igienice și dietetice. În mod constant, aceste discuții erau sugestiv ilustrate în special cu proecții video.

În cadrul uneia din ședințele consacrate sarcoamelor de părți moi, s-a prezentat lucrarea asupra importanței diagnosticului corect al sarcoamelor retroperitoneale (*G Simu, T Georgescu, C G Simu*, Târgu - Mureș). Colegii de la Institutul Oncologic I Chiricuță din Cluj-Napoca (*Nuți Rădulescu, L Petrov*) au prezentat lucrări asupra diagnosticului imunohistochimic al leucemiilor și asupra unei noi metode de tratament și formele agresive de limfom nehodgkinian.

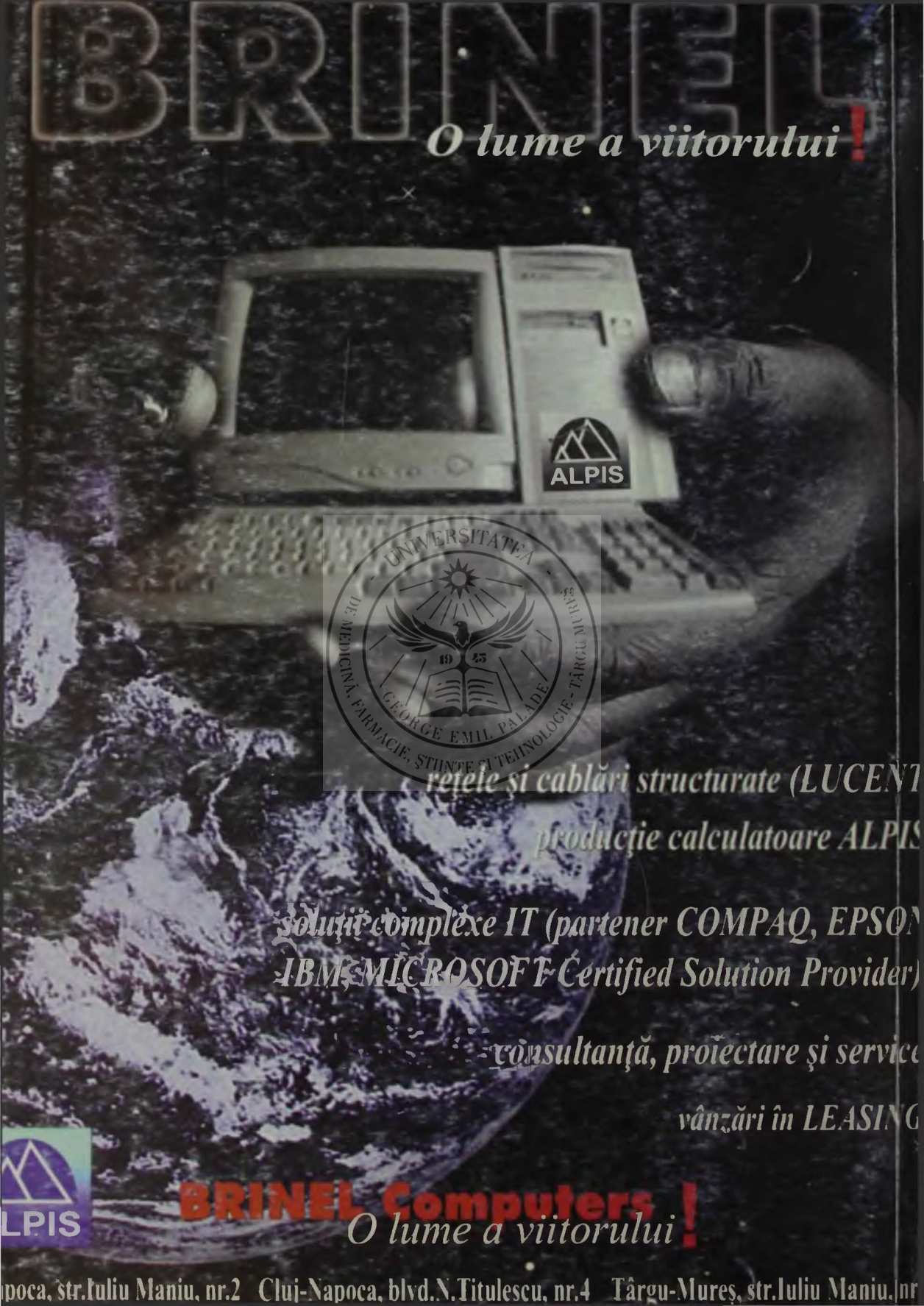
Așa cum și-au dorit organizatorii brazilieni ai congresului, programul științific a oferit întregului spectru al problematicei cancerului, cât ca cercetare fundamentală, cât și ca prevenire, diagnostic, tratament. Pe lângă medici și biologi, s-a înregistrat o importantă participare a fizicienilor, psihologilor, sociologilor, ca și a personalului medical auxiliar. Importanța mondială a problemei a fost subliniată de participarea specialiștilor din lumea întreagă care au ținut să asiste la această impresionantă vitrină a posibilităților actuale și a perspectivelor care există în prevenirea și tratamentul cancerului.

George Simu

UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
GEORGE EMIL PALADE
19 25

BRINEL

O lume a viitorului!



rețele și cablări structurate (LUCENT

producție calculatoare ALPIS

soluții complexe IT (partener COMPAQ, EPSON
IBM, MICROSOFT Certified Solution Provider)

consultanță, proiectare și service

vânzări în LEASING

BRINEL Computers!

O lume a viitorului!

ALPIS

poca, str.Iuliu Maniu, nr.2 Cluj-Napoca, blvd.N.Titulescu, nr.4 Târgu-Mureș, str.Iuliu Maniu, nr.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
1925
GEORGE EMIL PALADE