

P. 77

Revista de Medicină și Farmacie

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

P. 111 696
Vol. 50
2004/1



U.M.F. Târgu-Mureș



0129212537

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

ISSN 1221-2229

Adresa
Gheorghe Marinescu nr. 38, 4300 Târgu Mureș
Tel. (+40)-265-215551
Fax (+40)-265-210407

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. dr. Marius Sabău
Rector

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

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

Prof. dr. Béla Tókéş
Prof. dr. Galaŧeon Oltean
Conf. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef
Carmen Căldăraru
Secretar de redacție
Emilian Carașca
Dan Dobreanu
Grigore Dogaru
Imre Egyed
Sigrid Eșianu
Monica Monea Pop
Loránd Szász
Tibor Szilágyi
Alexandru Șchiopu
Camil E. Vari
Redactori

Tehnoredactare Deak Vasile
Coperta: MasterDruck Târgu Mureș

2004, vol. 50, 1

REFERATE GENERALE

Aplicații clinice a metodei de coagulare cu plasma argon în
endoscopia digestivă

Daniela Dobru, Alina Boeriu, N. Seuceha,
Simona Mureșan, C. Boeriu 1

Actualități și controverse în chirurgia cancerului bronhopulmonar:
chirurgia toracoscopică video-asistată

A. Dobrică, P. Boțianu, V. Damian, D. Rediș, M. Stoian 7

ARTICOLE ORIGINALE

Surface integrin receptors expression on monocytes and
lymphocytes in primary hypercholesterolemia – effect of
atorvastatin

Minodora Dobreanu, Andreea Fodor, Mihaela Ispas, R. Deac 12

Studiul unor oscilatori fitobiologici

Gabriella Donáth-Nagy, B. Tókéş, Erzsébet Szilágyi 17

Evoluția masei ventriculare stângi sub tratamentul comparativ al
inhibitorilor de enzimă de conversie și blocanților de receptori de
angiotensină la bolnavi cu hipertensiune arterială esențială cu și
fără microalbuminurie

L. Máthé, Erika Bán, Annamária Serester, Zsuzsa Bernád 21

Rolul poziției electrozilor de defibrilare
în conversia fibrilației atriale prin șoc electric extern

Kincsó Mátyás, D. Dobreanu, S. Micu, E. Carașca 25

Sindromul mielodisplazic – impactul noii clasificări O.M.S. asupra factorilor de prognostic G. Oltean, Smaranda Demian, I. Macarie, Marcela Căndea	32
 Aspecte clinice, scintigrafice, ecografice și citologice în tiroidite Ionela Pașcanu, Anisie Năsălean, Angela Borda, I Gh Totoianu	36



Aplicații clinice a metodei de coagulare cu plasma argon în endoscopia digestivă

Daniela Dobru¹, Alina Boeriu¹, N.Seuceha¹, Simona Mureșan¹, C.Boeriu²

Ca și metodă terapeutică recentă, eficacitatea coagulării cu plasma argon rivalizează atât cu alte proceduri termale cum ar fi electrochirurgia convențională și laser-terapia cât și cu alte metode bine cunoscute: terapia prin injectare și cea fotodinamică. Din anul 1991, anul introducerii metodei în terapia endoscopică s-a descoperit o paletă largă de aplicații și indicații pentru această procedură. Articolul descrie principiile fizice și echipamentul necesar, indicații și particularități de aplicare a metodei în diverse afecțiuni. Sunt discutate pe larg avantajele și dezavantajele metodei în comparație cu alte proceduri cunoscute, pentru fiecare patologie indicată. Metoda de coagulare cu plasma argon va fi utilizată în departamentul nostru, experiența noastră în domeniu urmând să fie subiectul unui viitor articol.

Cuvinte cheie: plasma argon, principii fizice, echipament, procedură, indicații, contraindicații, avantaje, dezavantaje

As a new therapeutic modality, APC (Argon plasma coagulation) efficiency rivals other thermal methods like conventional electrosurgery and laser as well as other long-established and new interventional procedures as injection therapy and photodynamic therapy. A broad spectrum of indications has been found for APC since its introduction into flexible endoscopy in 1991. This article describes the physical principle and the equipment required for APC as well as the indications, relevant techniques, and special points to be noted in its application. The advantages and disadvantages of APC in comparison to alternative interventional methods in flexible endoscopy are discussed for each indication. Argon Plasma Coagulation will be performed in short time in our department, our own experience will be the subject of a future article.

Keywords: APC, physical principles, equipment, procedure, indication, contraindications, advantages, disadvantages

Coagularea cu plasmă de argon (APC) reprezintă o modalitate terapeutică electrochirurgicală în care curentul de înaltă frecvență (HF-current) este condus la nivelul țesutului patologic prin intermediul unui flux de argon ionizat denumit plasmă de argon .

Scopul acestei proceduri este de a produce temperaturi eficiente terapeutic la nivelul țesuturilor țintă care necesită și se pretează la hemostază termică endoscopică și/sau ablație de țesut patologic.^{7,8,13,16}

APC are utilitate în patologia gastroenterologică dar și la nivelul sistemului traheobronșic.

Ca și metodă relativ nou introdusă, coagularea cu plasmă de argon rivalizează cu alte proceduri termice convenționale bine cunoscute la ora actuală (electrochirurgicale și laser) cât și cu alte proceduri tehnice mai moderne (terapia fotodinamică și injectarea de agenți sclerozanți).

Începând din 1991, anul introducerii acestei proceduri terapeutice în endoscopia digestivă, spectrul

indicațiilor terapeutice și al afecțiunilor care necesită această terapie a crescut continuu.¹⁶

Articolul de față descrie atât principiile tehnice și echipamentul utilizat cât și indicațiile, avantajele, dezavantajele și aspectele speciale ale procedurii de coagulare cu plasmă de argon.

Principii fizice și efecte termice

APC aplică curent de înaltă frecvență asupra țesuturilor cu efect termic de hemostază dar și de devitalizare sau distrucție a țesuturilor patologice. Spre deosebire de metodele convenționale electrochirurgicale, în cadrul acestei proceduri curentul de înaltă frecvență nu are contact direct cu țesutul, ci acționează prin intermediul fluxului de argon ionizat care devine astfel conducător de electricitate, denumit flux de plasma argon.^{7,8,13,30,31}

Instalația completă cuprinde: sursa de argon, sursa de curent de înaltă frecvență și aplicatorul – dispozitivul APC. Aplicatorul APC este format din tubul distal prin care trece un electrod special. Când curentul de înaltă frecvență este aplicat, fluxul de argon dintre electrod și țesutul țintă devine ionizat. În acest fel fluxul de argon ionizat și conductor electric ajunge la

¹Clinica Medicală IV, Spital Clinic Județean de Urgență Mureș
²Unitatea de Primire Urgențe, Spital Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: Daniela Dobru, Clinica Medicală IV, Spital Clinic Județean de Urgență Mureș, str. Gh. Marinescu 50, 4300 Târgu-Mureș

nivelul țesutului patologic și închide circuitul via electrodul neutru aplicat pe tegumentul pacientului. Fluxul de argon ionizat (plasma argon) centrat pe țesutul patologic produce devitalizare, coagulare, desicare (deshidratare) și ca urmare micșorarea până la distrugerea țesutului. Îndată ce primul strat al țesutului își pierde conductibilitatea electrică ca urmare a procesului de desicare, fluxul de plasma argon trece automat la stratul de țesut subiacent încă cu proprietăți conductive și acest proces continuă până la rezultatul terapeutic dorit. Ca rezultat, APC produce zone de devitalizare, coagulare și desicare cu valori de profunzime uniforme.^{6,7,8,12,30}

Chiar și în aplicațiile pe zone extinse profunzimea de lucru este automat limitată la 3 mm, acest parametru fiind totuși direct proporțional cu valoarea timpului de aplicare, reducându-se astfel posibilitatea de perforație tisulară.

Deoarece argonul este gaz inert nu produce carbonizare și vaporizare ca urmare nici fum acest fapt fiind un avantaj deosebit în tehnica endoscopică față de alte proceduri asemănătoare.

Metodă de lucru

Aplicatorul APC pentru endoscopia digestivă cuprinde un tub flexibil non-conductiv prin care este aplicat fluxul de argon spre țesutul țintă și un electrod care străbate endoscopul și iese prin capul distal. Electrodul este conectat la generatorul de curent de înaltă frecvență. Electrodul este oprit la o oarecare distanță față de țesutul vizat așa încât nu poate veni în contact direct cu acesta. Sursa de argon este formată dintr-o butelie de argon care prin intermediul accesoriilor de control și a valvelor controlează debitul și presiunea fluxului de argon utilizat. O valoare relativ mică a debitului de argon este suficientă pentru metodă evitând astfel distensia exagerată a colonului și embolia cu argon. Sursa de curent de înaltă frecvență trebuie să asigure curent de înaltă frecvență capabil să ionizeze fluxul de argon și să creeze suficientă căldură pentru coagularea și desicarea țesutului patologic.^{5,6,12}

Aplicarea fluxului de argon pe țesutul țintă poate fi efectuată frontal, lateral sau circumferențial, anterograd, retrograd.

În timpul procedurii o serie de precauții trebuie luate în considerare:

- Parametrii : flux de argon, voltajul curentului HF, timpul de aplicare, numărul sesiunilor de aplicare, trebuie calculate și apreciate în funcție de scopul procedurii dar și al segmentului de tub digestiv vizat.

- Existența electrodului neutru

- Pregătirea corespunzătoare a colonului în vederea eliminării gazelor combustibile (introducerea suplimentară de CO₂); atenție deosebită se acordă pacienților cu stenoze colonice la care riscul de acumulare a metanului în zonele prestenotice este considerabil mai mare.

Problemele speciale, cauzele și rezolvarea acestora sunt prezentate în tabelul I.

Tabelul I. Situații speciale, cauze și remedii

Lipsa sau puterea de contact slăbită	
a.	Distanță prea mare față de țesut
b.	Setare mai mică de 40-50 W
c.	Capul distal al electrodului conține resturi tisulare
d.	Circuit electric defect
Flux de argon insuficient	
a.	Presiune insuficientă de argon în butelie
b.	Setare deficitară a fluxului de argon
c.	Capul distal al electrodului conține resturi tisulare
Distensia lumenului	
a.	Aspirare continuă folosind de preferință endoscop cu dublu canal terapeutic
b.	Aspirare intermitentă prin endoscop cu canal unic terapeutic
Contact direct al electrodului cu peretele digestiv	
a.	Înteruperea urgentă a procedurii
b.	Excluderea perforației tisulare

Indicații ale terapiei endoscopice cu plasma argon

Afecțiunile digestive în care este indicată terapia endoscopică cu plasma argon sunt următoarele¹⁶:

- Hemoragii digestive de diverse cauze
- Tumori benigne sau maligne
- Proteze de tub digestiv obturate prin invazie tumorală
- Adenoame sau resturi după polipectomie
- Esofag Barrett
- Gastropatie „Watermelon„
- Polipoză
- Leziuni angiodisplazice sau premaligne
- Neoplasm in situ

Scopul terapiei endoscopice cu plasma argon este ca în urma a maximum 2 sau 3 ședințe de terapie să se obțină următoarele rezultate :

- Hemoragia digestivă – hemostază completă și fără recurențe conform criteriilor endoscopice și clinice
- Stenoze tumorale – restaurarea și preservarea lumenului
- Tumori – reducerea masei tumorale intraluminală cu cel puțin 50%
- Adenoame – eliminarea completă a formațiunilor tumorale polipoidale
- Leziuni angiodisplazice–hemostază și eliminarea leziunilor, eliminarea recurențelor și a anemiei cronice.
- Displazia și neoplasmul incipient – eradicarea țesutului patologic conform criteriilor endosonografice și histologice.

Particularități terapeutice în hemostază

Hemostaza reprezintă una din problemele cele mai importante ale endoscopiei terapeutice. În ciuda faptului că la ora actuală există o serie întreagă de proceduri endoscopice hemostatice care au fost perfecționate pe parcurs, nici una nu s-a dovedit a fi perfectă pentru toate sursele hemoragice de la nivelul tractului digestiv.

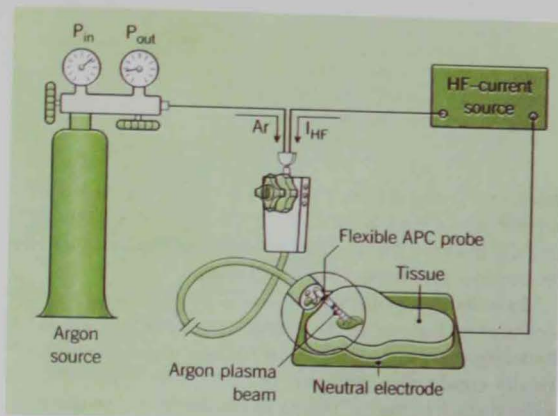


Figura 1 - Componentele stației de coagulare cu plasma argon.

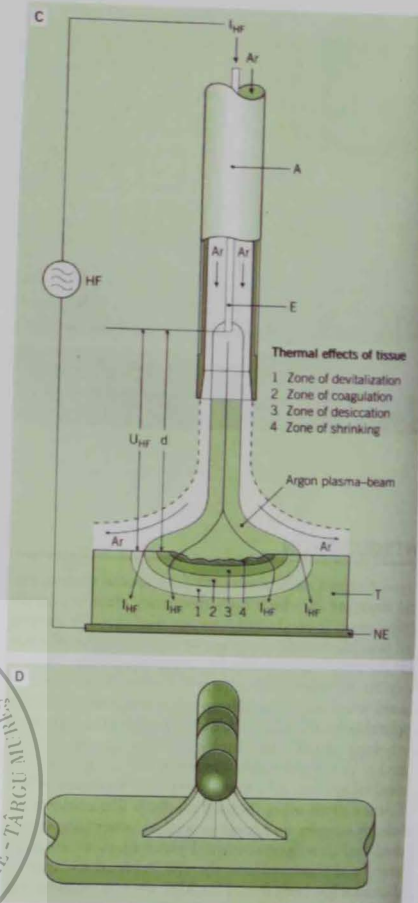


Figura 2 - Efectele aplicării APC la nivelul țesutului patologic într-o aplicare frontală (C) și laterală (D).

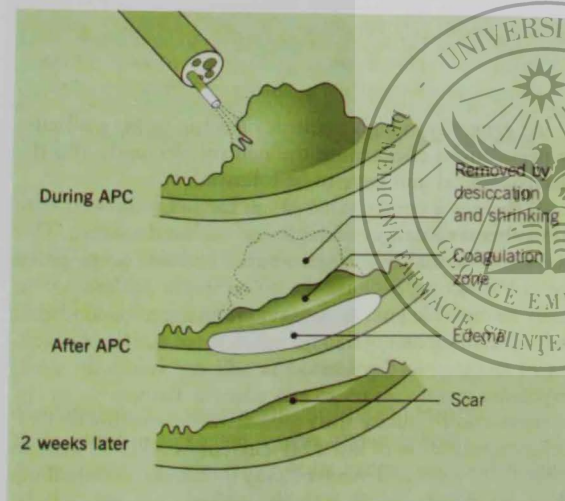


Figura 3 - Efectele aplicării plasma argon în cazul unei formațiuni tumorale.

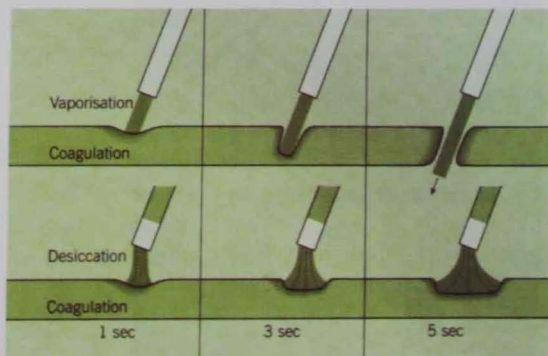


Figura 4 - Schemă comparativă a efectelor terapiei laser Nd:YAG (sus) și a terapiei APC (jos) în cadrul unei aplicări de 5 secunde.

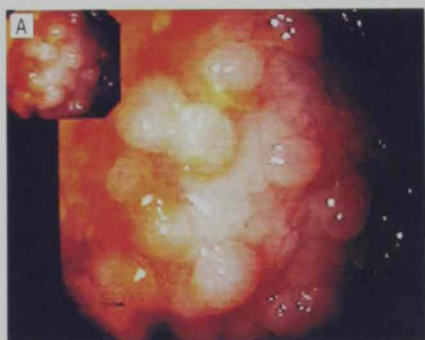


Figura 6 - Sindromul FAP înainte (A) și după (B) terapia cu plasma argon.

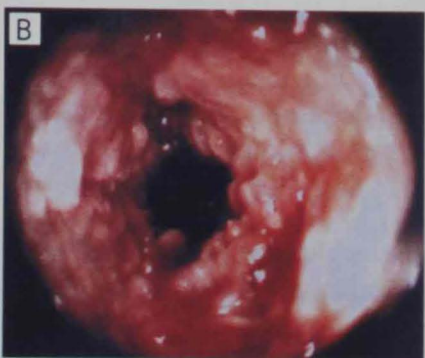


Figura 7 - Neoplasm esofagian obstructiv și hemoragic înainte (A) și după (B) aplicare de APC.



Figura 5 - Aplicarea endoscopică frontală a fluxului de argon ionizat.

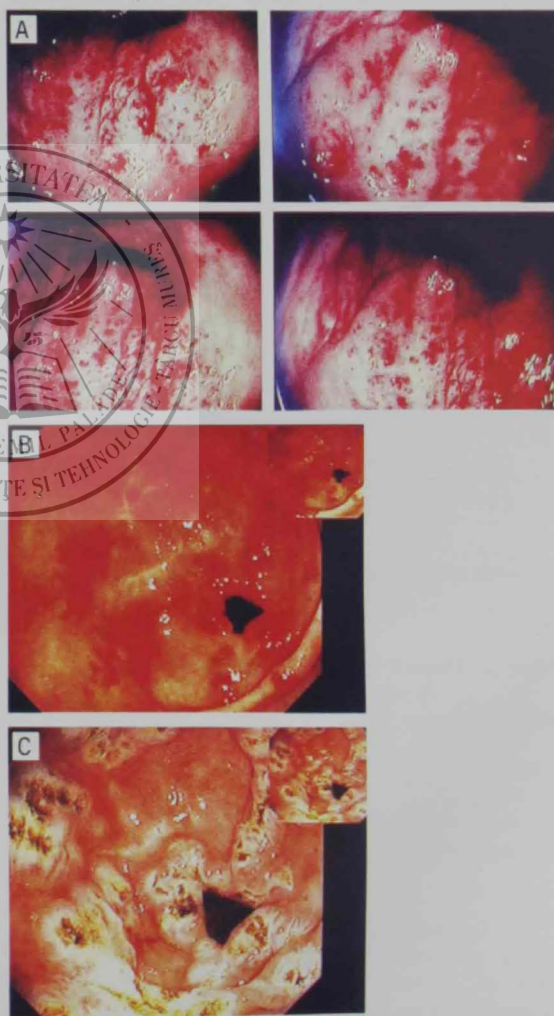


Figura 8 - "Watermelon stomach" cu hemoragii repetate (A), stadiu fibrotic după 3 săptămâni de la aplicarea APC (B) și la 5 săptămâni de la aplicare (C).

Hemostaza cu plasma argon necesită tratament eficient dar cu minimum de daune în țesuturile adiacente, cu o penetrație superficială controlată și uniformă în special în cazul leziunilor extinse. Rezultatele studiilor comunicate^{11,15} arată că APC este ideală în hemoragiile difuze pe suprafețe mari, în hemoragiile datorate tulburărilor de coagulare sau în cazul tumorilor hemoragice.

În hemoragiile de cauză ulcerosă experiența acumulată^{4,16} este relativ mică și datorită utilizării cu succes a hemostazei prin injectare de substanțe sclerozante (alcool absolut, polidocanol etc.) sau a agrafelor.

S-au obținut rezultate foarte bune în terapia hemostatică cu APC în ulcerul Dieulafoy^{15,16,24,19}, în hemostaza leziunilor angiodisplazice, în leziunile postiradiere și în „Watermelon stomach.”^{10,25}

În angiodisplazie penetrabilitatea nu trebuie să depășească 1 mm în special la nivelul colonului drept unde peretele colonic este subțire. În aceste cazuri este recomandabilă injectarea de soluție salină înainte de aplicarea fluxului de argon și curent așa încât să permită setarea corespunzătoare a generatorului de curent HF dar cu scăderea riscului de perforație.^{1,16}

Particularități terapeutice în terapia paleativă a tumorilor maligne

Tratamentul tumorilor, în special a celor voluminoase, necesită devitalizare eficientă cu acțiune termică suficient de adâncă pentru a reduce masa tumorală dar cu evitarea hemoragiei sau perforației secundare. Ariele de necroză termală din vecinătatea tumorii apărute în urma procedurii APC dispar prin decojire „strat cu strat”, în aproximativ 3-5 zile având ca efect creșterea în dimensiuni a lumenului obturat de masa tumorală.²⁶

În unele cazuri este nevoie de excizia masei tumorale prin ablație cu ansă într-un prim pas ca apoi să se continue hemostaza prin aplicare de plasma argon sau cu Nd: YAG laser.¹⁶

Particularități terapeutice în tratamentul curativ al tumorilor

La ora actuală tratamentul țesuturilor restante după polipectomie, înlăturarea adenoamelor mari sau a tumorilor voluminoase, tratamentul superficial al epiteliului displazic sau a cancerului precoce este posibil utilizând diferite tehnici de devitalizare a țesuturilor patologice. APC este utilizat cu succes pentru tratamentul țesuturilor displazice sau a neoplasmelor precoce.^{21,27} În contextul unei aplicații APC precise ablația definitivă și permanentă a epiteliului patologic este posibilă într-un procentaj foarte ridicat.^{9,19,26} Trebuie luat în considerare faptul că recidiva este posibilă, în special în esofagul Barrett, dispensarizarea endoscopică într-un centru cu experiență și echoendoscopia fiind astfel necesare. În lipsa unor studii retrospective, reminența țesutului patologic sau dezvoltarea altuia sub epitelul squamos

nou-format nu poate fi atribuită nici metodei în sine dar nici deficitului de procedură.^{21,27}

În acest moment nici tehnica APC, nici laserterapia sau terapia fotodinamică nu sunt recomandate ca și proceduri standard pentru aceste leziuni.

Terapia APC în protezele digestive invadate de țesut tumoral

Terapia APC este o metodă eficientă și sigură pentru ablația țesutului tumoral invadant în cazul protezelor nemetalice ale tubului digestiv, fiind neaplicabilă în totalitate în cazul protezelor metalice unde se poate interveni doar la nivelul porțiunilor distale ale protezei. Riscul este formarea unui scurt-circuit sau distrugerea structurii metalice a protezei atunci când valoarea curentului aplicat este mare sau când timpul de aplicare într-un singur punct este mai mare de 3 secunde.^{16,26}

Alte utilizări ale terapiei APC

Delimitarea și curățirea marginilor unei fistule înainte de terapia cu adeziv de fibrină este o indicație eficientă pentru APC. În acest caz este necesară o distrucție foarte superficială a marginilor fistulei, aceasta crescând șansele ulterioare de succes terapeutic.

Altă indicație interesantă a terapiei cu APC este terapia polipilor mici multipli restanți din polipoza familială după colectomie sau anastomoză ileoanală. În aceste cazuri terapia polipilor restanți frecvent în rect este deosebit de eficientă utilizând APC.^{22,23}

O indicație specială a terapiei cu plasma argon este septotomia în diverticulul Zenker, scutind astfel pacientul de intervenția chirurgicală clasică.

Contraindicațiile terapiei cu plasma argon

Existența gazelor combustibile în colon poate determina explozia colonică în timpul procedurii. Alte contraindicații sunt sângerările variceale sau cele arteriale severe unde există riscul de embolie gazoasă.¹⁸

Avantajele și dezavantajele terapiei cu plasma argon sunt redată în tabelul II.

Tabelul II. Avantaje-dezavantaje

Avantaje	
•	Coagulare eficientă și sigură
•	Aplicare non-contact
•	Aplicare frontală, laterală și retrogradă
•	Control al gradului de profunzime
•	Posibilitate de aplicare în cazul protezelor
•	Lipsa producerii fumului în timpul procedurii
•	Echipament mobil, transportabil
•	Cost mic
Dezavantaje	
•	Distensie intestinală datorată fluxului de argon
•	Lipsa vaporizării
•	Posibilitatea apariției emfizemului de perete intestinal
•	Interferență a radiofrecvenței cu video

Introdusă în terapia endoscopică în 1991, studiată și îmbunătățită continuu pe parcursul ultimului deceniu, terapia cu plasma argon este o terapie de excepție pentru o serie de afecțiuni digestive (hemoragii tumorale, leziuni angiodisplazice, gastropatia portală, leziuni postiradiere, hemoragii din coagulopatii, ulcere hemoragice) și este o alternativă terapeutică sau adjuvantă în alte patologii (terapie paleativă în tumori maligne inoperabile, terapie curativă a adenomelor, deobstrucția protezelor de tub digestiv etc.).

Prevenirea accidentelor în timpul sau după procedură implică și obligă cunoașterea temeinică a metodei și aparaturii, a avantajelor și dezavantajelor metodei, a indicațiilor și contraindicațiilor procedurii și nu în ultimul rând existența unei experiențe vaste în endoscopia terapeutică.

Cu sprijinul secțiilor clinice chirurgicale și a secțiilor ATI, metoda APC descrisă în acest articol este utilizată de puțin timp în Laboratorul de Endoscopie a Departamentului de Gastroenterologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Mureș, rezultatele și experiența noastră în acest domeniu urmând a fi subiectul unui viitor articol.

BIBLIOGRAFIE

1. BEGLER W, RIEDEL F, BAKER-SCREYER A et al – Argon plasma coagulation for the treatment of hereditary hemorrhagic teleangiectasia, *Laryngoscope*, 1999, 109:15-20
2. BERENSON MM, JOHNSON TD, NATHAN R et al – Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's esophageal epithelium, *Gastroenterology*, 1993, 104:1686-1691
3. CARBATSZ C, SPENCER GM, THORPE SM et al – Nd:YAG laser treatment for bleeding from radiation proctitis, *Endoscopy*, 1996, 28:497-500
4. CIPOLLETTA L, BIANCO MA, ROTONDANO G et al – Prospective comparison of argon plasma coagulation and heater probe in the endoscopic treatment of major peptic ulcer bleeding, *Endoscopy*, 1998, 48:191-198
5. COLON VJ, RAMIREY FC, HAYDEN CT – Depth of injury in human esophagus: comparison between argon plasma coagulation and multipolar electrocoagulation, *Digestive Disease Week, Orlando, Florida, 1999, Abstract A600*
6. FARIN G, GRUND KE – Argon plasma coagulation in flexible endoscopy – the physical principle, *Endoscopia digestiva*, 1998, 10:1521-1527
7. FARIN G, GRUND KE – Basic principles of electrosurgery in flexible endoscopy, In: Tytgat GNJ, Mulder CJJ, eds, *Procedures in hepatogastroenterology*, Dordrecht, Kluwer Academic, vol 15, 1997:415-437
8. FARIN G, GRUND KE – Technology of argon plasma coagulation with particular regard to endoscopic application, *Endosc Surg*, 1994, 2:71-77
9. FLEISCHER DE, WANG GQ, DAWSEY SM et al – Endoscopic therapy for esophageal dysplasia (ED) and early esophageal cancer (EEC) in Linxian, China, 1998, Implementations for America, *Digestive Disease Week, Orlando, Florida, 1999, Abstract A613*
10. FOCKE G, SEIDL C, GROULS V et al – Treatment of watermelon stomach (GAVE syndrome) with endoscopic argon plasma coagulation (APC). A new therapy approach, *Leber Magen Darm*, 1996, 26:254, 257-259.
11. FUJINO MA ed – *Endoscopia Digestiva special issue: argon plasma coagulation*, Tokyo, Tokyo Igakusha, 1998, 10:1520-1639
12. GRUND KE, FARIN G – New principles and applications of high-frequency surgery, including argon plasma coagulation, In: Cotton PB, Titgat GNJ, Williams CB, eds *Annual of gastrointestinal endoscopy*, London, Rapid Science Publishers, 1997:15-23
13. GRUND KE, STOREK D, FARIN G – Endoscopic argon plasma coagulation. (APC). First clinical experiences in flexible endoscopy, *Endosc Surg*, 1994, 2:42-46
14. GRUND KE, STRAUB T, FARIN G – Clinical application of argon plasma coagulation in flexible endoscopy, *Endoscopia Digestiva*, 1998, 10:1543-1560
15. GRUND KE, STRAUB T, FARIN G – Hemostasis argon plasma coagulation, In: Allescher, Classen, eds *Balliere's Clinical Gastroenterology, International Practice and Research*, London, Balliere Tindall, 1999, 13:67-84
16. GUIDO NJ T, MEINHARD CLASSEN, JEROME D WAYNE et al – Practice of Therapeutic Endoscopy, 2000, p.87-98.
17. HASHIBA K, BRASIL HA, MORIBE D et al – Is argon plasma coagulation effective in Barrett's esophageal mucosa ablation therapy?, *Digestive Disease Week, Orlando, Florida, 1999, Abstract A609*
18. HOYER N, THOUET R, ZELLWEGER U – Massive pneumoperitoneum after endoscopic argon plasma coagulation, *Endoscopy*, 1998, 30:44-45
19. LAMBERT R – Endoscopic treatment of esophagogastric tumors, *Endoscopy*, 1996, 28:27-37
20. NAKAMORI I, HIROFUMI M, NAKAHARA A et al – Argon plasma coagulation as a new endoscopic therapy for early gastric cancer, *Digestive Disease Week, Orlando, Florida, 1999:Abstract A625*
21. NIEZYCHOWSKI W, REGULA J, FIJUTH J et al – Argon plasma coagulation in palliative treatment of malignant dysphagia, *Gut*, 1996, 39:A5
22. REGULA J, WRONSKA E, NASIEROWSKA E et al – Argon plasma coagulation in the treatment of residual adenomatous tissue after polypectomy, *Digestive Disease Week, New Orleans, 1998, Abstract A530*
23. REGULA J, WRONSKA E, POLKOWSKY M et al – Argon plasma coagulation after piecemeal polypectomy for colorectal adenomas, *Endoscopy*, 1996, 28:S61
24. ROBERTSON GSM, THOMAS M, JAMIESON J et al – Palliation of esophageal carcinoma using argon beam coagulator, *Br J Surg*, 1996, 83:1769-1771
25. SAURIN JC, COHELO J, LEPRETRE J et al – Argon plasma coagulation efficiency controls bleeding in patients with watermelon stomach or radiation proctitis, *Digestive Disease Week, Orlando, Florida, 1999, Abstract A621*
26. SESSLER MJ, BECKER HD, FLESHCH I et al – Therapeutic effect of argon plasma coagulation on small malignant gastrointestinal tumors, *J Cancer Res Clin Oncol*, 1995, 121:235-238
27. SPECHLER SJ – Barrett's esophagus, *Semin Oncol*, 1994, 21:431-437
28. SPIES T, STINNER B, GUERICO M – Interventional endoscopy using argon plasma coagulation: experiences in general surgery, *Langenbecks Arch Chir Kongressbd*, 1996, 113:357-359
29. VAN LAETHEM JL, JAGODINSKY R, DEVIERE J et al – Argon plasma coagulation in the treatment of esophageal high grade dysplasia or early carcinoma: cure of palliation?, *Digestive Disease Week, New Orleans, 1998, Abstract A870*
30. WAGAB PJ, MULDER CJJ, DEN HARTOG G et al – Argon plasma coagulation in flexible gastrointestinal endoscopy. Pilot experiences, *Endoscopy*, 1997, 29:176-181
31. WAYE JD, GRUND KE, FARIN G – Argon plasma coagulation (APC). Clinical usefulness in flexible endoscopy (abstract), *Gastrointest Endosc*, 1996, 43:306

Actualități și controverse în chirurgia cancerului bronhopulmonar: chirurgia toracoscopică video-asistată

A. Dobrică¹, P. Boțianu¹, V. Damian¹, D. Rediș¹, M. Stoian²

Chirurgia toracoscopică video-asistată (VATS) a fost introdusă de curând în managementul tumorilor toracice. Această lucrare prezintă cele mai recente rezultate, indicațiile, controversele și limitele metodei la pacienții cu cancer bronhopulmonar, încercând să demonstreze rolul VATS în diagnosticul, stadializarea și tratamentul bolii canceroase.

Cuvinte cheie: chirurgie toracoscopică video-asistată, cancer bronhopulmonar, stadializare, diagnostic, rezecții pulmonare majore

Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) has been introduced recently for the management of a variety of thoracic tumors. This study presents the most recent results, indications, controversy and limitation of this method in patients with lung cancer; trying to prove the role of VATS in diagnosis, staging and treatment of this disease.

Key words: video-assisted thoracoscopic surgery, lung cancer, staging, diagnostic, major lung resections

Timp de mai bine de un secol de la prima rezecție pulmonară, executată în 1891 de către Tuffier²⁹, toracotomia postero-laterală și ocazional sternotomia mediană au reprezentat principalele căi de acces chirurgical în torace. Deși aceste căi de abord, în general, oferă o expunere chirurgicală bună, din nefericire ele sunt printre cele mai dureroase incizii care pot fi întâlnite de către pacientul operat, acest lucru datorându-se nu numai lungimii lor și secționării musculaturii, ci mai ales faptului că necesită depărtarea coastelor și sternului pentru a câștiga accesul în torace. Comparativ cu alte incizii, durerea nu persistă numai câteva săptămâni ci poate dura ani sau chiar zeci de ani, pentru a-i aminti pacientului de toracotomia pe care a trebuit să o suporte în trecut.

Cu toate că se cunoaște de câteva decenii faptul că accesul în torace este deseori mult mai traumatizant decât operația în sine, folosirea unor incizii mai mici nu și-a câștigat ușor popularitatea în comunitatea chirurgicală, majoritatea chirurgilor considerând că accesul printr-o tehnică minim invazivă și procedeele intratoracice complicate executate sub o expunere suboptimală sunt nesigure și riscante.

Alimentată de succesul colecistectomiei laparoscopice din anii 1980, chirurgia toracoscopică video-asistată (VATS) își are locul în revoluția care afectează toate disciplinele chirurgicale ale zilelor noastre. Camera toracoscopului având propria sursă de lumină asigură o imagine bine iluminată, mărită, cu o

rezoluție foarte ridicată pentru detalii, depășind imaginea asigurată de sursele de lumină convenționale și de dispozitivele de amplificare a imaginii.

Inițial VATS a fost folosită limitat, doar pentru biopsiile pulmonare și pleurale sau drenajul revărsatelor pleurale. Treptat, indicațiile folosirii VATS s-au lărgit și pentru alte procedee chirurgicale.

Pentru pacienții având cancer bronhopulmonar VATS reprezintă astăzi principala tehnică minim invazivă folosită și analizată din toate punctele de vedere de către centrele care o practică.

Tehnica și indicațiile chirurgiei toracoscopice video-asistate (VATS).

Similar chirurgiei laparoscopice, VATS folosește o imagine bidimensională, în timp real, a toracelui, printr-un toracoscop rigid (cu diametrul de 10-12 mm), inserat în torace printr-o incizie mică însă suficientă pentru a potrivi toracoscopul. În continuare sunt necesare incizii de 3-5 cm prin care sunt introduse instrumentele de lucru. În general, o biopsie sau o explorare pot fi executate cu ajutorul a 3 incizii de asemenea lungimi. Inciziile pot fi folosite și pentru plasarea drenurilor sau tuburilor intratoracice.

Pacientul este poziționat în decubit lateral ca pentru o toracotomie postero-laterală standard. Se execută inciziile mici astfel încât să se mărească unghiurile imaginii și să se crească spațiul de lucru pentru instrumente. Dacă o rezecție mai largă este executată, atunci este necesară și o incizie mai mare, de aproximativ 5 cm, pentru a îndepărta țesutul rezecat. De fapt, mărimea inciziei suplimentare este determinată de mărimea țesutului rezecat. Acesta trebuie îndepărtat

¹Clinica Chirurgie IV, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica ATI II Târgu-Mureș
Adresa pentru corespondență: Dr Adrian-Cristian Dobrică, Clinica Chirurgie IV, Str Gh Marinescu, Nr.1, Târgu-Mureș

intact pentru a se confirma limitele țesutului tumoral, și astfel pentru a se completa stadializarea. În plus, el trebuie îndepărtat într-o pungă endoscopică impermeabilă pentru a scădea posibilitatea însămânțării tumorale. După rezecție, întregul hemitorace trebuie irigat cu ser fiziologic încălzit. Dacă există o pierdere aeriană semnificativă, sutura acesteia poate fi realizată endoscopic prin minitoracotomie.

Pe măsură ce numărul inciziilor și mărimea lor cresc, înțelesul termenului "minimal" este adus în discuție, iar după opinia mai multor chirurghi beneficiile propuse sunt mai puțin realizate. De altfel, încă nu există o definiție clară a ceea ce înseamnă "minimal". Termeni cum ar fi "mini-toracotomie" sau "toracotomie de utilitate" sunt folosiți foarte des, și ei descriu incizii de la 5 la 10 cm. Lungimea inciziei se poate referi doar la lungimea inciziei pielii, mușchii intercostali putând fi incizați dincolo de ambele colțuri ale inciziei pielii.⁸ Poate ca cel mai corect indicator a ceea ce reprezintă minimal este dat de folosirea sau nu a unei tehnici de depărtare a coastelor. O tehnică ce depărtează coastele cere o disecție destul de largă a musculaturii intercostale pentru a permite deplasarea coastelor, astfel eliminând dezideratele scăderii durerii și îmbunătățirii mecanicii peretelui toracic.^{9,10,11} După definiția profesorului A.Yim, o autoritate în domeniul tehnicilor VATS, prin operație minim invazivă folosind VATS s-ar înțelege tehnica video-asistată în care chirurgul operează în primul rând privind monitorul TV, fără depărtare sau cu depărtare minimă a coastelor. Pentru acele operații în care chirurghi folosesc depărtătoare costale și operează în primul rând privind prin deschiderea minitoracotomiei, profesorul Yim sugerează termenul de minitoracotomie cu asistare video.^{36,37}

Pentru a executa VATS este necesară ventilarea unui singur plămân pentru a câștiga spațiu în cavitatea toracică pentru instrumente și pentru a permite vizualizarea structurilor intratoracice. Ventilarea selectivă se realizează printr-o sondă endotraheală cu dublu lumen. Deși aceasta reprezintă procedura standard pentru majoritatea operațiilor de cancer bronhopulmonar, în anumite cazuri poate fi folosită și ventilarea ambilor plămâni. Ca și concluzie, pacientul trebuie să tolereze ventilarea unui singur plămân, aspect care trebuie avut în vedere atunci când se indică un procedeu minim invaziv la bolnavi cu funcție pulmonară precară.¹⁴

VATS nu poate fi executată la pacienții cu aderențe severe. La pacienții la care este probabilă existența aderențelor datorită intervențiilor chirurgicale din antecedente, infecțiilor, pleurodezelor sau chiar aderențelor prin tumoră nu se recomandă abordarea toracoscopică. Însăși vizualizarea este sever alterată de către aderențe, iar plasarea instrumentelor poate fi imposibilă fără posibilitatea de a realiza un colaps complet al plămânului de partea unde se face operația.

Comparativ cu chirurgia deschisă, VATS solicită mai multă îndemânare, o mai bună atenție la detalii și o

coordonare foarte bună între mână și ochi. În orice caz, pentru un chirurg cu experiență în chirurgia deschisă, procesul de adaptare la tehnica este foarte rapid.¹⁹

Două limitări importante ale chirurgiei toracoscopice sunt date de pierderea vederii tridimensionale și de pierderea simțului tactil de către chirurg. Prima problemă a devenit mai puțin limitativă pe măsură ce chirurghi au început să câștige experiență folosind imaginile video și devenind mult mai siguri în judecarea relațiilor spațiale pe o imagine bidimensională. În plus, continua îmbunătățire a tehnologiei optice și posibilitatea imaginilor tridimensionale în viitor aproape vor elimina această problemă.³⁸ A doua problemă este cu mult mai dificil de depășit pentru că nici o tehnologie a prezentului nu poate reproduce simțul tactil. Palparea este importantă atât pentru a găsi leziuni pulmonare mici sau oculte nedecelate pe imaginile preoperatorii cât și pentru a stabili rezecabilitatea în tumorile aderente structurilor adiacente. Se speră că în viitor, tehnicile combinate de imagistică și toracoscopie să poată ajuta la identificarea intraoperatorie a leziunilor mici precum și la excluderea nodulilor T4 (leziuni satelite în același lob ca și cancerul primar) sau a nodulilor M1 (leziuni satelite într-un lob ce nu conține tumora primară).²²

Procedurile de diagnostic, stadializare, biopsiile și rezecțiile atipice

De fiecare dată când un cancer bronhopulmonar este diagnosticat, este important să se determine extinderea bolii, rezecabilitatea tumorii primare și absența sau prezența metastazelor. Cu toate că arsenalul diagnostic noninvaziv se lărgeste pe zi ce trece, chiar și în centrele cu experiență în managementul cancerului bronhopulmonar mai există încă un procent de 10-15% din operații în care se fac rezecții incomplete datorită nedetectării răspândirii intratoracice a celulelor tumorale și a invaziei organelor vitale ale mediastinului. Prin achiziția VATS, numărul acestor operații a început să scadă simțitor, pentru că tehnica permite evaluarea extensivă a pleurei (parietale și viscerale), nodulilor limfatici mediastinali, și de fiecare dată când există suspiciunea invaziei mediastinale, disecția atentă a hilului și a structurilor mediastinale oferă informațiile necesare privind rezecabilitatea. Descoperirea infiltrației tumorale a scizurii, bronșiilor principale sau arterelor pulmonare scutește eventualii candidați pentru pneumonectomie de o toracotomie care nu mai este necesară. Explorarea VATS prelungește foarte puțin operația și poate oferi informațiile necesare schimbării strategiei terapeutice, inclusiv în tumorile aflate în stadii avansate.³²

În centrele specializate, biopsierea leziunilor intratoracice este executată acum de rutină folosind VATS. Cu ajutorul toracoscopului este posibilă drenarea revărsatelor, biopsierea pleurei și plămânilor și rezecția nodulilor mici sau chiar a cancerelor bronhopulmonare aflate în stadiul I TNM prin rezecții atipice. Decizia folosirii VATS pentru a rezeca noduli mici și mase

tumorale depinde de mărimea și localizarea tumorii. Leziunile mici periferice situate lângă pleura viscerală sunt destul de ușor de identificat cu ajutorul toracoscopului. În general, leziunile mai mari de 10mm în diametru sunt mai ușor de vizualizat nemai necesitând palparea directă.

Recent, a fost publicat un studiu evaluând 301 pacienți supuși biopsiei excizionale toracoscopice pentru diagnosticul unui nodul pulmonar solitar aflat subpleural. Acuratețea biopsiei VATS a fost de 97%, cu durere minimă postoperatorie și fără complicații majore.

Leziunile aflate mai profund în parenchim și mai aproape de hil devin mult mai greu de găsit și mult mai periculoase de rezecat folosind VATS. De aceea, în cazul acestora, atunci când obiectivul major este de a obține un diagnostic, se preferă biopsierea cu ajutorul tehnicilor radiologice.

O soluție la aceasta problemă a fost oferită în urmă cu mai bine de 20 ani de către chirurgul rus Mikhail Perelman, care a folosit electrocauterul pentru a obține o rezecție atipică mai bună. Tehnica acestuia a fost popularizată de către Joel Cooper¹ și presupune inflația plămânului. Însă, datorită parametrilor ridicați la care trebuie să lucreze deseori, în cazul folosirii electrocauterului pot apărea o serie de neajunsuri, cum ar fi generarea de fum și încălcarea cu țesut lipit de electrod- lucru ce necesită curățirea frecventă a acestuia. De asemenea, electrodul poate perfora vasele sanguine de calibru mijlociu (de 3 mm diametru sau mai mari), sângerarea cauzând neplăceri și fiind dificil de controlat toracoscopic.

Landreneau și colab.¹¹ au folosit laserul Nd:YAG-singur sau în combinație cu staplerul mecanic. Ei au observat că în cazul rezecțiilor atipice dificile, avantajul laserului pare a fi capacitatea de a oferi o hemostază mai bună comparativ cu electrocauterul. Totuși costurile echipamentului și necesitatea asigurării unei securități maxime pentru instalarea fac metoda greu accesibilă și foarte puțin utilizabilă.

În ultima perioadă, au fost introduse mai multe tehnici pentru a facilita localizarea leziunilor profunde. Cele mai importante sunt:

1. extinderea uneia dintre inciziile pentru a putea introduce un deget și a palpa plămânul. Această manevră poate fi executată și aducând plămânul spre degetul chirurgului cu ajutorul unei pense.

2. ultrasunetele endoscopice

3. injectarea unor substanțe speciale în parenchimul adiacent leziunii (de obicei procedeul este ghidat CT).

4. cârlige "J-wire" plasate în leziune prin ghidare fluoroscopică sau CT.

Rolul VATS în disecția ganglionilor limfatici

Pentru a putea realiza o abordare terapeutică oncologică asupra cancerului bronho-pulmonar, este necesar a avea o stadializare corectă preoperator și intraoperator, iar rezecția chirurgicală executată să fie completă. Stadializarea intraoperatorie necesită examinarea completă atât a întregului plămân cât și a nodulilor limfatici.

Disecția ganglionilor limfatici s-a dovedit a fi realizabilă în centre cu experiență semnificativă în tehnica VATS, însă datele existente nu confirmă fidelitatea limfadenectomiei comparativ cu abordul prin toracotomie.¹¹ Trebuie avut în vedere faptul că tehnica VATS are din start o serie de limite, deoarece nodulii limfatici paratraheali superiori și nodulii limfatici subcarinali (stațiile 2, 3, 4 și 7) pot fi abordați prin mediastinoscopie mai bine decât prin toracoscopie, nodulii ferestrei aorto-pulmonare (stațiile 5 și 6) pot fi abordați doar prin toracele stâng, în timp ce nodulii paraesofagieni și ai ligamentelor pulmonare (stațiile 8 și 9) trebuie abordate intratoracic.²⁴

Pentru a demonstra eficiența VATS în limfadenectomie, Kaseda și colaboratorii (1997) și-au prezentat experiența lor constând din 88 lobectomii și 2 pneumonectomii VATS. Dintre acești pacienți, 66 au fost diagnosticați cu neoplasm pulmonar aflat în stadiul I de boală. 36 dintre aceștia au urmat o disecție extinsă a ganglionilor limfatici. Autorii fac însă precizarea că numai după ce au câștigat experiență cu peste 300 de intervenții toracoscopice mai puțin "solicitanțe", s-au simțit pregătiți să execute rezecții anatomice cu disecția completă a ganglionilor limfatici.⁵

Rolul VATS în rezecțiile pulmonare majore

Rezecțiile pulmonare majore folosind tehnica VATS, în special pentru cancer bronhopulmonar primar, inițial nu au fost bine primite. Primele controverse apărute au fost imediate efectuării primei lobectomii VATS, în 1991. Un chestionar adresat membrilor General Thoracic Surgery Club a arătat că majoritatea chirurgilor considerau lobectomia prin VATS ca fiind inacceptabilă.¹⁵ Din observațiile rezultate s-au remarcat câteva foarte interesante: în primul rând asupra tehnicii și definiției lobectomiei VATS, în al doilea rând că disecția anatomică a hilului în imediata apropiere a peretelui toracic pune problema siguranței, în al treilea rând că pentru o rezecție oncologică cu intenție curativă se pune problema acurateții operației, în al patrulea rând că beneficiile pe termen lung ale VATS asupra chirurgiei convenționale rămân neclare, și nu în ultimul rând costul ridicat al echipamentului endoscopic, în special al consumabilelor, aruncă dubii asupra raportului cost/eficiență într-o eră în care se urmărește reducerea costurilor.

Cele mai importante controverse rămân cele legate de tehnica lobectomiilor VATS și de siguranța procedurii. Pe parcursul anilor trecuți de la prima lobectomie VATS au fost descrise mai multe tehnici de execuție a acesteia. Aceste tehnici au variat prin următorii parametri: mărimea și plasarea inciziilor, ligatura și divizarea structurilor vasculare și bronșice, disecția mediastinului și nodulilor limfatici, îndepărtarea țesutului rezecat.³⁶

În ceea ce privește mărimea și plasarea inciziilor, mulți chirurghi au folosit o toracotomie de utilitate, plasată pe peretele anterior al cutiei toracice (în al 4-lea spațiu intercostal), însoțită de 3 incizii mici (în spațiile

5, 6 și 8) pentru trocare. Din acest motiv, pentru o serie de autori, tehnica de față reprezintă un procedeu "hibrid" între un procedeu VATS adevărat și o toracotomie clasică.^{21,35}

Disecția vaselor pentru lobectomia VATS a fost executată folosind aceleași tehnici ca și cele pentru lobectomiile prin toracotomie. Astfel, ramurile arterei pulmonare sunt disecate și ligaturate sau staplate. De aici rezultă problema siguranței metodei, aceasta fiind legată de consecințele hemoragiilor din artera sau vena pulmonară, deoarece în cazul procedurilor VATS hemoragia este foarte dificil de controlat și în toate situațiile necesită conversia către toracotomie, anulând toate beneficiile chirurgiei minim invazive.²⁵

Pentru a răspunde acestor observații, au fost realizate câteva studii în centre cu experiență. Un trial implicând mai multe centre din Statele Unite, făcut cu scopul evaluării lobectomiilor video-asistate fără depărtarea coastelor, s-a terminat de curând, iar datele obținute sunt, în prezent, evaluate. Acest trial a investigat folosirea VATS pentru noduli periferici mai mici de 3 cm suspecți a fi NSCLC. Potrivit lui Swanson și Batirel (2002)²⁶, datele preliminare sugerează că atât lobectomia cât și disecția ganglionilor limfatici sunt perfect realizabile prin VATS.

Absența scizurilor reprezintă o provocare tehnică pentru lobectomia VATS. Totuși prin acumularea experienței și planificarea corectă intraoperatorie, lobectomia poate fi realizată cu succes, iar scizurarea trebuie făcută urmărind vasele pulmonare și bronhiile.

Mai multe centre au realizat lobectomii cu rezecția în bloc a peretelui costal prin abordul VATS, pentru cancer bronhopulmonar cu invazia peretelui toracic.³⁰ De asemenea, au fost realizate rezecții pulmonare majore asociind chirurgiei noninvazive crioanalgezia nervilor intercostali.²⁸ Deși beneficiile VATS pentru acest grup de pacienți rămân de dezbătut, se anticipează că odată cu creșterea experienței și perfecționarea tehnicii, aplicațiile VATS ar putea fi extinse, incluzând și cazuri selectate, avansate local.

Concluzii

Datorită tehnicilor variate folosite în prezent este dificil să se elaboreze concluziile definitive asupra eficacității VATS în tratamentul cancerului bronhopulmonar.^{16,17}

Ratele de morbiditate și mortalitate par a fi similare toracotomiei standard. Supraviețuirea și ratele recurențelor nu sunt cunoscute complet din moment ce doar câteva trialuri sunt disponibile sau sunt pe cale de a fi finalizate. Un studiu recent făcut de Thomas și colab. (2002)²⁷, prezintă rezultatele a 110 intervenții prin VATS pentru cancer pulmonar și compară rezultatele lor cu cele a 405 toracotomii standard. Rezultatul studiului indică supraviețuiri similare pentru bolnavii aflați în stadiile IA și IB. Nu au existat diferențe în ratele recurențelor pulmonare sau la nivelul inciziilor de toracotomie. Din nefericire pentru valoarea studiului, metodele folosite au presupus minitoracotomie cu depărtări de coaste.

Complicațiile sunt similare tehnicilor deschise incluzând hemoragia, infecția și pierderea aeriană, pierderea aeriană fiind cea mai frecventă complicație (în general, ea datorându-se disecției hilului în cazul scizurilor incomplete). La acestea se adaugă și complicații mai rare cum ar fi înșămânțarea tumorală după VATS²⁹ și defectele de funcționare ale staplerelor mecanice.² Înșămânțarea tumorală poate fi prevenită prin manipularea cu atenție și finete a țesutului rezecat, folosirea unei punți impermeabile pentru îndepărtarea țesutului din torace și irigarea abundentă a hemitoracelui înainte de închiderea acestuia. Ratele de conversie la chirurgia deschisă au o medie de 10%, hemoragia fiind principalul motiv. În ultima perioadă au fost descrise tehnici de sutură endoscopică astfel încât hemoragiile moderate din artera pulmonară să poată fi rezolvate și fără conversie.

Sindroamele dureroase par a fi reduse, dar folosirea minitoracotomiei și a tehnicilor de depărtare a coastelor fac dificilă demonstrarea datelor existente.

Studii recente au demonstrat scăderea concentrației plasmatice de interleukine proinflamatorii (interleukinele 6 și 8) și antiinflamatorii (interleukina 10) în plasma pacienților supuși tehnicii VATS față de cei cu toracotomie pentru cancer bronhopulmonar stadiul I.³⁴ Nagahiro și colab. au arătat același lucru și în cazul studiului lichidului pleural.²⁰ Leaver și colab. au arătat că lobectomia VATS are un efect mult mai redus asupra eliberării în circulație a limfocitelor T (CD4) și a celulelor NK, aspect confirmat și de alte studii.¹² În concluzie, se pare că tehnica VATS este asociată cu o perturbare mai redusă a imunității umorale și celulare comparativ cu chirurgia deschisă.

Pe de altă parte, Yamashita și colab.³¹, folosind metoda PCR, au studiat markerul tumoral CEA mRNA (carcinoembryonic antigen messenger RNA) din sângele periferic al bolnavilor cu cancer pulmonar supuși lobectomiilor VATS, și au găsit că la marea majoritate a acestora markerul a lipsit înainte de intervenție și a fost prezent după aceasta, dar încă nu se cunoaște semnificația acestei descoperiri.

VATS prezintă avantajul asupra toracotomiei convenționale în vizualizarea, cu o rezoluție înaltă pentru detalii, a apexului și bazei hemitoracelui.

Un avantaj major al rezecțiilor VATS este acela că este permisă recrutarea pacienților mai în vârstă și tărâți, care altfel nu ar fi candidații potriviți pentru rezecție prin toracotomie convențională.^{4,33} Cele mai scăzute limite ale parametrilor funcționali pulmonari care ar fi acceptabile pentru lobectomia VATS nu au fost studiate științific¹⁴, motiv pentru care indicația chirurgicală se bazează pe lângă alți factori (contribuția lobului îndepărtat la funcția globală a plămânului, sediul exact al procesului patologic etc.), mai ales pe judecata chirurgului, pe experiența sa și pe tehnica pe care acesta o stăpânește. Pacienții care nu sunt candidați pentru rezecții anatomice, pot fi totuși luați în considerare pentru rezecția atipică VATS.

Datele prezente disponibile nu asigură asupra faptului că o limfadenectomie mediastinală completă

poate fi reproducută cu fidelitate prin VATS comparativ cu abordarea prin toracotomie. În orice caz, pacienții cu boala stabilită N2 (fie diagnosticați prin mediastinoscopie cervicală sau intraoperator), trebuie tratați printr-o abordare deschisă.

Pe măsură ce metodele continuă să se îmbunătățească pentru evaluarea nodulilor limfatici mediastinali, posibilitatea executării unei operații "perfect oncologică" va fi realizabilă.

Este imperativ necesar ca tehnicile să fie standardizate pentru a se crește capacitatea de a compara rezultatele.

BIBLIOGRAFIE

- COOPER JD, PERELMAN M, TODD TR et al - Precision cantery excision of pulmonary lesions, *Ann Thorac Surg*, 1986, 41:51-53
- CRAIG SR, WALKER WS - Potential complications of vascular stapling in thoracoscopic pulmonary resection, *Ann Thorac Surg*, 1995, 59:736-737.
- DANIELS LJ, BALDERSON SS, ONAITIS MW et al - Thoracoscopic lobectomy: a safe and effective strategy for patients with stage I lung cancer, *Ann Thorac Surg*, 2002, 74:860-864.
- DEMMY TL, CURTIS JJ - Minimally invasion lobectomy directed toward frail and high-risk patients: a case control study, *Ann Thorac Surg*, 1999, 68:194-200.
- KASEDA S, HANGAI N, YAMAMOTO S et al - Lobectomy with extended lymph node dissection by video-assisted thoracic surgery for lung cancer, *Surg Endosc*, 1997, 11:703-706.
- KASEDA S, AOKI T, HANGAI N - Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the Japanese experience, *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 10:300-304
- KIRBY TJ, MACK MJ, LANDRENEAU RJ et al - Lobectomy-video assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy, A randomized trial, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 109:997-1002
- LANDRENEAU RJ, MACK MJ, HAZELRIGG SR - Video-assisted thoracic surgery: basic technical concepts and intercostal approach strategies, *Ann Thorac Surg*, 1992, 54:800-807.
- LANDRENEAU RJ, MACK MJ, DOWLING RD et al - The role of thoracoscopy in lung cancer management, *Chest*, 1998, 113: 65- 125.
- LANDRENEAU RJ, HAZELRIGG SR, MACK MJ et al - Postoperative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy, *Ann Thorac Surg*, 1993, 56:1285-1289.
- LANDRENEAU RJ, KEENAN RJ, HAZELRIGG SR et al - VATS wedge resection of the lung using the neodymium: yttrium-aluminum garnet laser, *Ann Thorac Surg*, 1993, 56:758-761.
- LEAVER HA, CRAIG SR, YAP PL et al - Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery, *Eur J Clin Invest*, 2000, 30:230-238.
- LEWIS RJ, CACCAVALE RJ, BOCAGE JP et al - Video-assisted thoracic surgical non-rib spreading simultaneously stapled lobectomy: a more patient-friendly oncologic resection, *Chest*, 1999, 116:1119-1124.
- LOW JM - Anesthesia for video-assisted thoracoscopic surgery. in: Yim APC, Hazelrigg SR, Izzat MB et al (eds): *Minimal access cardiothoracic surgery*, Philadelphia, WB Saunders, 2000, 152-167.
- MACK MJ, SCRUGGS GR, KELLY KM et al - Video-assisted thoracic surgery: has technology found its place?, *Ann Thorac Surg*, 1997, 64:211-215
- MC KEENA RJ JR - Thoracoscopic evaluation and treatment of pulmonary disease, *Surg Clin North Am*, 2000, 80:1543-1553.
- MC KEENA RJ JR, FISCHER RJ, WOLF R et al - Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy for bronchogenic carcinoma, *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 10:321-325.
- MEYER DM - Preoperative assessment for video-assisted thoracic surgery, in: Yim APC, Hazelrigg SR, Izzat MB et al (eds): *Minimal access cardiothoracic surgery*, Philadelphia, WB Saunders, 2000, 52-67.
- MURASUGI M, ONUKI T, IKEDA T et al - The role of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis of small peripheral pulmonary nodule, *Surg Endosc*, 2001, 15:734-736.
- NAGAIHRO A, ANDON A, AOE M et al - Pulmonary function, postoperative pain and serum cytokine level after lobectomy: a comparison of VATS and conventional procedures, *Ann Thorac Surg*, 2001, 72:362-365.
- NOMORI H, HORIO H, NARUKE T et al - What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery?, *Ann Thorac Surg*, 2001, 72:879-884.
- OKUMURA T, KONDO H, SUZUKI K et al - Fluoroscopy-assisted thoracoscopic surgery after computed tomography-guided bronchoscopic barium marking, *Ann Thorac Surg*, 2001, 71:439-442
- PAREKH K, RUSCH V, BAINS M et al - VATS port site recurrence: a technique dependent problem, *Ann Surg Onc*, 2001, 8:175-178.
- SAGAWA M, SATO M, SAKURADA A et al - A prospective trial of systematic nodal dissection for lung cancer by video-assisted thoracic surgery: can it be perfect?, *Ann Thorac Surg*, 2002, 73:900-904.
- SOLAINI L, PRUSCIANO F, BAGIONI P et al - Video-assisted thoracic surgery major pulmonary resections-present experience, *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 20:437-442.
- SWANSON SJ, BATIREL HF - Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer, *Surg Clin North Am*, 2002, 82:541-559.
- THOMAS P, DODDOLI C, YENA S et al - VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer, *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21:1094-1099.
- TOVAR EA, ROETHE RA, WEISSIG MD et al - Muscle-sparing minithoracotomy with intercostal nerve cryoanalgesia: an improved method for major lung resections, *Am Surg*, 1998, 64:1109-1115.
- TUFFIER T - De la resection du sommet du poumon, *Semin Med Paris*, 1891, 2:202.
- WIDMANN MD, CACCAVALE RJ, BOCAGE JP et al - Video-assisted thoracic surgery resection of chest wall en bloc for lung carcinoma, *Ann Thorac Surg*, 2000, 70:2138-2140.
- YAMASHITA JI, KURUSU Y, FUJINO N - Detection of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer undergoing lobectomy by video-assisted thoracic surgery: a potential hazard for intraoperative hematogenous tumor cell dissemination, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 119: 899-905.
- YIM APC - Routine video-assisted thoracoscopy prior to thoracotomy, *Chest*, 1996, 109: 1099-1100.
- YIM APC - Thoracoscopic surgery in elderly population, *Surg Endosc*, 1996, 10:880-882.
- YIM APC, WAN S, LEE TW et al - VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery, *Ann Thorac Surg*, 2000, 70:243-247.
- YIM APC - Video-assisted pulmonary resections, in: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J et al (eds): *Thoracic Surgery*, 2nd ed Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002, 1073-1084.
- YIM APC - VATS major pulmonary resection revisited - controversies, techniques and results, *Ann Thorac Surg*, 2002, 74:615-623.
- YIM APC, LANDRENEAU RJ, IZZAT MB et al - Is video assisted thoracoscopic lobectomy a unified approach?, *Ann Thorac Surg*, 1998, 66:1155-1158.
- YIM APC - Training in thoracoscopy in the Asia-Pacific, *Int Surg*, 1997, 82:22-32.

Surface integrin receptors expression on monocytes and lymphocytes in primary hypercholesterolemia – effect of atorvastatin

Minodora Dobreanu¹, Andreea Fodor¹, Mihaela Ispas², R. Deac²

Procesele inflamatorii și monocitele au roluri importante în ateroscleroză. Deoarece s-a dovedit că inhibitorii de 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzimă A reductază au efect stabilizator asupra plăcii de aterom, ei ar putea modula adeziunea monocitelor la endoteliu. În acest studiu ne-am propus să analizăm dacă LDL-colesterolul influențează expresia moleculelor de adeziune monocitare. După o perioadă de 4 săptămâni fără tratament hipolipemiant au fost analizați comparativ 15 pacienți cu hipercolesterolemie primară severă (PHC) și boală coronariană stabilă și 10 subiecți normocolesterolemici fără alți factori de risc cardiovascular (NC-CTR). Beta2-integrinele (CD11b, 11c) și expresia receptorului lipopolizaharidic (LPS) (CD14) au fost determinate prin citometrie în flux, înainte și după 8 săptămâni de tratament cu atorvastatin 40 mg/zi. Expresia monocitară a CD11b, 11c și CD14 au fost semnificativ crescute ($p < 0,001$) la pacienții PHC înainte de tratament ($170 \pm 10,8$, $138 \pm 4,8$ și respectiv $151 \pm 7,6$) comparativ cu lotul control ($80 \pm 8,1$, $62 \pm 7,5$ și respectiv $73 \pm 7,4$). Tratamentul a condus la scăderea marcată a acestora la $141 \pm 9,1$, $102 \pm 5,2$ și respectiv $120 \pm 7,5$. Descreșterea expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața monocitelor ar putea contribui crucial la beneficiul atorvastatinei în boala coronariană, independent de efectele hipocolesterolemizante.

Cuvinte cheie: ateroscleroză, hipercolesterolemie, atorvastatină

Inflammatory processes and monocytes play important role in atherosclerosis. Because 3-hydroxy-3-methyl-glutaril coenzyme A reductase inhibitors have been shown to have plaque-stabilizing effect, they may modulate monocyte adhesion to endothelium. This study sought to determine if LDL-cholesterol levels affect monocyte adhesion molecule expression. Following a 4-week drug-free baseline period 15 patients with severe primary hypercholesterolemia (PHC) and stable coronary artery disease were compared with 10 normocholesterolemic subjects without major cardiovascular risk (NC-CTR). Beta2-integrins (CD11b, 11c) and lipopolysaccharide (LPS)-receptor (CD14) expression were measured by flow cytometry as fluorescence intensity before and after treatment with atorvastatin 40 mg/day for 8 weeks. Monocyte CD11b, 11c and CD14 expression were significantly ($p < 0,001$) higher in PHC patients before treatment ($170 \pm 10,8$, $138 \pm 4,8$ and $151 \pm 7,6$ respectively) when compared with that in control ($80 \pm 8,1$, $62 \pm 7,5$ and $73 \pm 7,4$ respectively). They decreased markedly with treatment: to $141 \pm 9,1$, $102 \pm 5,2$ and $120 \pm 7,5$ respectively. The reduction expression of adhesion molecule on monocytes may crucially contribute to the clinical benefit of atorvastatin in coronary artery disease, independent of cholesterol lowering effects.

Key words: atherosclerosis, hypercholesterolemia, atorvastatin

In the atherogenesis aggregation of lipid-rich macrophages and T lymphocytes have been demonstrated within the intima¹². The adhesion of leukocytes on endothelial cells and their transendothelial migration are mediated by adhesion molecules on the endothelial cell membrane and by leukocyte receptors. Within the wall, monocytes are transformed into foam cells (which lead to the development of fatty streaks) or activated macrophages (which secrete cytokines and modify lipoproteins by oxidation). Interaction of the leucocyte adhesive receptor CD11b/CD18 (Mac-1, CR3, a $\beta 2$ integrin heterodimer) with intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) has been involved in the adhesion to and migration across endothelium of monocytes and T

lymphocytes. Patients with ischemic heart disease and peripheral arterial vascular disease have elevated levels of circulating adhesion molecules (sICAM-1 and P-selectin), compared with asymptomatic control subjects¹. Furthermore, patients with dyslipidemia (in whom atherosclerosis can be expected) demonstrated elevated levels of circulating adhesion molecules³. The amount of soluble ICAM-1 and E-selectin released has been demonstrated to be directly correlated with the surface expression of ICAM-1 and E-selectin in endothelial cells in culture⁹. *Ex vivo* adhesion to endothelial cells of monocytes from hypercholesterolemic patients is greater than in normocholesterolemic persons⁴. Thus, there are reports supporting the hypothesis that serum levels of circulating adhesion molecules may provide information on atherosclerosis.

The aim of this study was to determine whether severe hypercholesterolemia affect the levels of soluble adhesion molecules and their receptors (CD11b-CD11c/CD18) expression on peripheral blood

¹Disciplina Biochimie Clinică – Imunologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant Cardiac Mureș
Adresa pentru corespondență: Minodora Dobreanu, Disciplina de Biochimie clinică – Imunologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș

Table I. Baseline characteristics and lipid profiles of subjects in the study

Group (no)	A: PHC-CHD (15)	B: NC - CTR (10)	p A vs B
Age (years)	53,8 ± 7,88	51,5 ± 16,36	NS
Sex (Male)	6	4	NS
Hypertension	1	0	NS
Chemical diabetes	1	1	NS
BMI (kg/m ²)	27,3 ± 2,64	26,1 ± 1,23	NS
Family history of CHD	5	4	NS
CHOL mg/dl	331,9 ± 83,64	193,6 ± 22,37	p<0,001
TG mg/dl	176,9 ± 87,03	111,9 ± 65,17	NS
HDL-C mg/dl	47,6 ± 7,91	52,85 ± 14,00	NS
LDL-C mg/dl	240,9 ± 82,73	123,6 ± 20,48	p<0,001
ApoA1 mg/dl	161,1 ± 33,20	136,0 ± 12,48	p < 0,05
ApoB mg/dl	184,9 ± 43,55	100,5 ± 21,62	p<0,001
CHOL/HDL-C	7,06 ± 1,79	3,9 ± 1,27	p<0,005

mononuclear cells (PBMCs) and if atorvastatin (one of the most effective 3HMG-CoA reductase inhibitors) treatment, influence the levels of sICAM-1 and their receptors expression on PBMCs.

MATERIAL AND METHODS

Patients and protocols / Methods and statistics

Fifteen patients with severe primary hypercholesterolemia - PHC - (LDL-Chol ≥ 190 mg%) and 10 persons with LDL-Chol ≥ 130 mg% (group NC-CTR) gave their informed consent for the study. Patients from the first group, have stable coronary heart disease (PHC-CHD) (diameter coronary artery stenosis ≥ 70% in at least one major coronary artery branch) without acute coronary event within the past 3 months. The criteria for involvement in the screening program were lack of infection and systemic disorders unrelated to lipid or lipoprotein metabolism. Cholesterol, HDL-Cholesterol, Triglycerides and Apoproteins (A1 and B), were measured in at least 12 hours fasting venous serum, on a COBAS Integra 400 autoanalyser, using reagents from Roche Diagnostics. The age distribution and lipid parameters of the patients and control subjects are given in table I.

Exclusion criteria were as follows: triglycerides ≥ 400 mg%, CPK and ALAT ≥ 3 times upper limit of normal, creatinine ≥ 2 mg%, myopathy, nephrotic syndrome, diabetes (fasting glucose ≥ 140 mg%), pancreatitis, smoking and overweight persons (BMI ≥ 30 kg / m²). After a pre- or wash-out phase with a defined dietary intervention during a 4-8 weeks period, baseline laboratory parameters were determined and treatment with atorvastatin 40 mg once daily, was started for 2 months in hypercholesterolemic patients. Laboratory tests were performed after 4 and 8 weeks.

To determine serum concentration of soluble Intercellular Adhesion Molecule (sICAM-1) a Colorimetric Sandwich ELISA from R&D Systems have been used.

Measurement of malondialdehyde has been used as an indicator of lipid peroxidation, with LPO-586 colorimetric assay (Bioxytech, OXIS International, Inc) and comparatively as thiobarbituric reacting substances (TBARS)³. ELISAs were used to determine serum

concentration of autoantibody against oxidized LDL (oLÄB, Colorimetric ELISA from BIOMEDICA).

We studied the differences in expression of integrins in primary hypercholesterolemic patients comparatively with normocholesterolemic persons and the effects of atorvastatin on monocyte and lymphocyte integrin expressions, as follows:

A. Staining for cell surface immunofluorescence.

Sample preparation and analysis were performed within 4 hours of venipuncture. For flow-cytometric immunophenotyping 100 ml of whole blood collected on K3EDTA were incubated for 15 minutes at RT in the dark with saturating concentrations of the fluorochrome-conjugated mouse antihuman monoclonal antibodies (mAb). The monoclonal antibodies: CD11a (clone 38), CD11b (clone ICRF44), CD11c (clone 3.9), CD49d (clone 44H6), CD14 (clone TUK-4), CD45RA (clone F8-11-13), CD45RO (clone UCHL1), were obtained as FITC, R-PE or R-PE Cy5 conjugates from Immunotech. CD3 (clone SK7), CD4 (clone SK3), CD8 (clone SK1), CD45 (clone 2D1), anti HLA DR (L243) and IgG1 (clone X40), IgG2a (clone X39) isotype controls were obtained as FITC, R-PE or PerCP conjugates from Becton Dickinson (BD). After incubation the blood samples were treated for 10 minutes at RT in the dark, with 3 ml erythrocyte lysis solution from BD (1x FACS lysing solution), followed by two washes (5 minutes each, 500g) with 3 ml of BD Cell wash solution. *Data acquisition and analysis:* CaliBRITE beads and FACSCOMP software were used for setting the photomultiplier tube voltages, the fluorescence compensation and for checking instrument sensitivity prior to use. For flowcytometric setup, acquisition and analysis CellQuest software was used on a FACScan flow-cytometer (BD). The cellular light-scatter signals and three fluorescence signals were analysed in list mode at a channel resolution of 1024, with forward scatter (FSC) as trigger parameter. The photomultiplier gains were calibrated with polychromatic fluorescent reference beads (Polysciences). Compensation was adjusted with FITC, R-PE and PerCP - coated microbeads (BD) and triple-stained (CD4, CD8 and CD3) peripheral blood lymphocytes as a biological control. Using a FSC threshold all events are acquired with at least

10.000 lymphocytes per sample by setting an acquisition gate on CD3+ lymphocytes in SSC/CD3 dot plot and at least 5.000 monocytes per sample by setting an acquisition gate on CD14+ monocytes in SSC/CD14 dot plot. Data are displayed as two-collor dot plots and histogram statistics to determine cell surface markers (as specific fluorescence intensity). Cellular antigen densities were calculated with the assumption that there was only one cellular binding site for each mAb on its target antigen, on the basis of calibration with reference beads that carried a defined number of anti-mouse binding sites (QuantiBRITE System, BD).

B. Statistical analysis. All data were expressed as mean value $\pm$ SD, when a normal distribution was assumed. For patient characteristics the Mann-Whitney test was performed for continuous data and Fisher's exact test for categorical data. Comparison between control subjects and patients and between patients before and after treatment were analyzed by Student's t test. Pearson and Spearman Rank correlation were performed to examine associations between parameters tested. Values of $p < 0,05$ were considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

In primary hypercholesterolemic (PHC) patients after 4 weeks of treatment, 40 mg Atorvastatin (Sortis®, Pfizer) reduced CHOL by 43% ($p < 0,001$) and LDL-C by 57% ($p < 0,001$) and after 8 weeks of treatment by 46% and 59% respectively. ApoB was reduced with 42% ($p < 0,001$) after 1 month and by 45% after 2

months of treatment, in all subjects. HDL-C was almost unchanged (1% increased in both groups) and also ApoA1 (3,5% and 2,5% increased). In males HDL-C increased 8% ($p < 0,05$), while in females did not change to much or was even decreased 2-3%. Triglycerides decreased by 20% ($p < 0,05$).

After gating for CD14+ (LPS R) monocytes (Figure 1), specific mean fluorescence intensity (sMFI) for CD11b, CD11c, CD49d, CD14 and HLA-DR were recorded.

Ex vivo monocyte surface expressions of $\beta 2$ (CD11b - $\beta 2\alpha M$ = anti C3bI_R, CD11c - $\beta 2\alpha X$ = anti CR4) and $\beta 1$ (CD49d - $\beta 1\alpha 4$ = VLA-4) integrins, LPS R and HLA-DR were significantly greater in PHC patients comparatively with NC controls. Data expressed in channels (mean value $\pm$ SD) are shown in table II.

Vedder et al¹⁶ demonstrated that surface expression of CD11b is dissociated from its adhesive function. We found a linear (Pearson) correlation between sICAM-1 levels and CD11b ($r=0.6559$, $p=0.0043$), respectively CD11c ($r=0.7595$, $p=0.0176$), expression on monocytes.

Treatment with atorvastatin 40 mg/day (Sortis®, Pfizer) for 4 and 8 weeks, significantly reduced *ex vivo* monocyte CD11b, CD11c integrin expression and LPS R already after 4 weeks and CD49d, HLA-DR after 8 weeks of treatment (Table II and Figure 2).

Rothe and Schmitz^{13,14} found a positive correlation between serum LDL-C levels and expression of CD45RA+ on CD14+CD16+ subpopulation, considering CD45RA as an indicator of PBMCs activation in the presence of atherogenic lipoproteins. In our study,

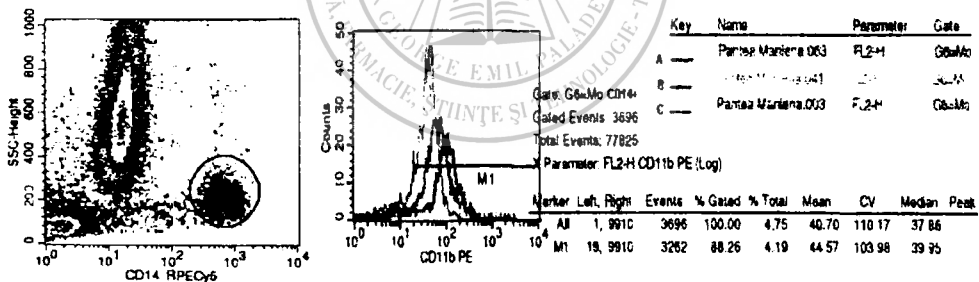


Figure 1. Gating for CD14+ monocytes in SSC/CD14 dot plot and histogram statistics to determine mean fluorescence intensities of cell surface markers

Table II. Effect of atorvastatin 40 mg/day, on monocyte integrin, LPSR and HLA-DR expression, with regard to the distribution at baseline (mean $\pm$ SD)

Parameter/sMFI	A: Baseline	B: 1 month	C: 2 months	p BvsA	p CvsA
CD11b in NC	80 $\pm$ 8	-	-	-	-
CD11b in PHC	170 $\pm$ 11	148 $\pm$ 12	141 $\pm$ 9	$p < 0,05$	$p < 0,05$
CD11c in NC	62 $\pm$ 8	-	-	-	-
CD11c in PHC	138 $\pm$ 9	110 $\pm$ 7	102 $\pm$ 5	$p < 0,05$	$p < 0,05$
CD49d in NC	97 $\pm$ 11	-	-	-	-
CD49d in PHC	128 $\pm$ 14	109 $\pm$ 19	101 $\pm$ 15	NS	$p < 0,05$
CD14 in NC	73 $\pm$ 7	-	-	-	-
CD14 in PHC	151 $\pm$ 18	128 $\pm$ 20	120 $\pm$ 17	$p < 0,05$	$p < 0,01$
HLA-DR in NC	186 $\pm$ 15	-	-	-	-
HLA-DR in PHC	246 $\pm$ 24	223 $\pm$ 30	208 $\pm$ 23	NS	$p < 0,05$

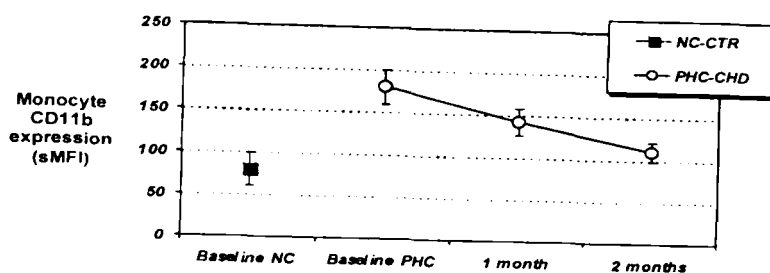


Figure 2. Effect of atorvastatin 40 mg/day, on *ex vivo* monocyte CD11b expression in controls and PHC patients

Table III. Effect of atorvastatin 40 mg/day, on T lymphocyte integrins expression, with regard to the distribution at baseline (mean $\pm$ SD)

Parameter	A: Baseline	B: 1 month	C: 2 months	p B vs A	p C vs A
CD11b in NC	50 $\pm$ 10	-	-	-	-
CD11b in PHC	92 $\pm$ 12	64 $\pm$ 10	58 $\pm$ 8	p < 0,05	p < 0,01
CD49d in NC	84 $\pm$ 18	-	-	-	-
CD49d in PHC	102 $\pm$ 16	96 $\pm$ 10	90 $\pm$ 15	NS	NS

CD45RA on CD14⁺ monocytes decreased significantly (with 20%, p<0,05) after treatment, especially in CD14⁺CD16⁺ subpopulation which is associated with marked expression of β 2 integrins (data not shown).

Treatment with atorvastatin (Sortis®, Pfizer) 40mg once daily, for 4 weeks significantly reduced also *ex vivo* CD11b β 2 integrin expression on CD3⁺ lymphocyte (Table III).

Not only monocyte but also lymphocyte integrins expression appear reduced by statin therapy. The reduction of monocyte and lymphocyte integrin expression by HMG-CoA reductase inhibitors provides a novel mechanism of action of these compounds (other than cholesterol lowering) and may explain their beneficial effects early after treatment initiation.

3 HMG-CoA reductase inhibitors are used therapeutically to upregulate the LDL receptor-mediated removal of serum cholesterol by the liver. Some evidence indicate that these class of drugs also exert direct effects on the metabolism of native and oxLDL in extrahepatic cells. In patients with PHC serum levels of sICAM-1 were significantly higher (p<0,05) than expected in healthy controls (Table IV). Treatment with atorvastatin (40mg, once daily) did not influence significantly the levels of sICAM-1.

The endothelial dysfunction in primary hypercholesterolemic patients is due mainly to an oxidative stress: oxidized LDL augment cytokine-activated ICAM-1, VCAM-1 and tissue factor expression in human endothelial cells through a redox-sensitive mechanism and increase adhesion of monocytes on endothelium⁶. Cholesterol precursors have been implicated in protein-protein interactions, contributing to superoxide anion formation, LDL oxidation, eicosanoid synthesis and differentiation in monocytic cells. On the other hand there are data which proved that some statins (simvastatin and lovastatin) inhibit the oxidation of LDL by activated human monocyte-derived macrophages⁷. Thus we tried to find if there are connection between increased sICAM-1 levels in PHC patients (comparatively with controls) and lipid oxidative status in these patients, also if atorvastatin treatment has any effect on lipid oxidation.

Table V shows the TBARS and anti oxidized LDL (oxLDL) mAb levels found in patients and controls before and after treatment with atorvastatin 40mg, once daily.

TBARS and anti oxLDL mAb were significantly increased in PHC persons (p<0,05) comparatively with controls. Treatment with atorvastatin for 4 weeks significantly suppressed serum levels of lipid peroxides but

Table IV. The course of sICAM-1 (mean $\pm$ SD) and lipid oxidative parameters (median, 50% range) in PHC patients during atorvastatin therapy with regard to the distribution at baseline

Parameter	A: Baseline	B: 1 month	C: 2 months	p BvsA	p CvsA
sICAM-1 in NC (ng.ml ⁻¹)	305 $\pm$ 31,2	-	-	-	-
sICAM-1 in PHC (ng.ml ⁻¹)	392 $\pm$ 139,2	386 $\pm$ 161,1	373 $\pm$ 99,02	NS	NS
TBARS in NC (nM.ml ⁻¹)	0,63 (0,47 - 1,15)	-	-	-	-
TBARS in PHC (nM.ml ⁻¹)	0,875 (0,61 - 1,27)	0,47 (0,26 - 0,61)	0,18 (0,26 - 0,58)	p < 0,05	p < 0,01
anti oxLDL mAb in NC (mU.ml ⁻¹)	137,5 (94 - 294)	-	-	-	-
anti oxLDL mAb in PHC (mU.ml ⁻¹)	191 (134 - 298)	169,8 (141 - 277)	195 (178 - 301)	NS	NS

Table V. Correlations between changes in TBARS and inflammatory parameters in patients with CHD on atorvastatin treatment

Δ TBARS vs	Changes after 1 month		Changes after 2 months	
	Correlation coefficient, r	p	Correlation coefficient, r	p
Δ anti oxLDL mAb	-0,1400	0,6331	-0,0037	0,9908
Δ sICAM-1	-0,0534	0,8691	-0,4263	0,1911

not levels of anti oxLDL mAb. Antioxidant properties of atorvastatin were also reported by Wassmann et al¹⁷.

There are studies which found that monocyte adherence appears positively correlated to some classical risk factors such as smoking or fibrinogen level² and negatively to the degree of seric isolated LDL oxidation¹⁵. We have no smokers in our groups, but we found a linear correlation ($r = 0.6858$, $p=0.0097$) between sICAM-1 and TBARS levels.

We could not find any correlations between TBARS levels and LDL or anti oxLDL mAb. We could not find any relationships either between TBARS evolution and sICAM-1 variance (Table V).

Lehr et al¹⁰ have shown that oxLDL upregulates CD11b/CD18 adhesion receptors on monocytes and neutrophils. On the other hand Pietsch et al¹¹ and Hrboticky et al⁷ showed that lovastatin decreases scavenger receptor mediated degradation of oxLDLs in human monocytes. In our study, changes in integrin expression were not correlated with those in sICAM-1, anti oxLDL mAb, LDL-C, ApoB levels, and were less significantly negatively correlated with TBARS changes ($r = -0.5114$, $p=0.0893$).

CONCLUSIONS

-Ex vivo monocyte and lymphocyte surface expressions of $\beta 2$ and $\beta 1$ integrins were significantly greater in PHC patients comparatively with NC controls.

-There are linear correlations between sICAM-1 levels and CD11b, respectively CD11c, expression on monocytes.

-Treatment with atorvastatin significantly reduced ex vivo monocyte CD11b, CD11c integrin and LPS R expression.

-Hypercholesterolemic coronary heart disease patients have significantly increased serum levels of sICAM-1 comparatively with normocholesterolemic controls.

-Atorvastatin did not influence significantly the levels of sICAM-1.

-TBARS and anti oxLDL mAb were significantly increased in PHC persons comparatively with controls.

-We found a linear correlation between sICAM-1 and TBARS levels, but no correlations between TBARS levels and anti oxLDL mAb concentrations, or any relationships between TBARS evolution and sICAM-1 variance.

-Treatment with atorvastatin significantly suppressed serum levels of lipid peroxides but not anti oxLDL mAb.

-Changes in integrin expression were not correlated with those in sICAM-1, anti oxLDL mAb, LDL-C, ApoB levels and were poorly correlated with TBARS changes.

REFERENCES

1. BLANN AD, MCCOLLUM CN - Circulating endothelial cell/leukocyte adhesion molecule in atherosclerosis, *Thromb Hemost*, 1994, 72:151-154.
2. DUPLAA C, COUFFINHAL T et al - Monocyte adherence to endothelial cells in patients with atherosclerosis: relationships with risk factors, *Eur J Clin Invest*, 1993, 23:474-479.
3. ESTERBAUER H, SCHAUR RJ et al - Chemistry and Biochemistry of 4-Hydroxynonenal, Malonaldehyde and Related Aldehydes, *Free Rad Biol Med*, 1991, 11:81-128.
4. GIROUX LM, DAVIGNON J et al - Simvastatin inhibits the oxidation of LDL by activated human monocyte-derived macrophages, *Biochim Biophys Acta*, 1993, 1165:335-338.
5. HACKMAN A et al - Levels of soluble adhesion molecules in patients with dyslipidemia, *Circulation*, 1996, 93:1334-1338.
6. HIDEKI D, KIYOTAKA K et al - Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism, *Circulation*, 2000, 102:670-676.
7. HRBOTICKY N, DRAUDE G et al - Lovastatin decreases the receptor-mediated degradation of acetylated and oxidized LDL in human monocytes during the early stage of differentiation into macrophages, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19:1267-1275.
8. JONGKING JF, VERKERK A et al - Monocytes from patients with combined hypercholesterolemia-hypertriglyceridemia and isolated hypercholesterolemia show increased adhesion to endothelial cells in vitro, *Metabolism*, 1995, 44:374-378.
9. LEEUWENBERG JFM, SMEETS EF et al - E-selectin and ICAM-1 are released by activated human endothelial cells in vitro, *Immunology*, 1992, 77:543-549.
10. LEHR HA, KROMBACH F et al - In vitro effects of oxidized LDL on CD11b/CD18 and L-selectin presentation on neutrophils and monocytes with relevance for the in vivo stimulation, *Am J Pathol*, 1995, 146:218-227.
11. PIETSCH A, ERL W, LORENZ R - Lovastatin reduces expression of the combined adhesion and scavenger receptor CD36 in human monocytic cell, *Biochem Pharmacol*, 1996, 52:433-439.
12. ROSS R - The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s, *Nature*, 1993, 362:801-809.
13. ROTHE G, GABRIEL H et al - Peripheral Blood Mononuclear Phagocyte Subpopulations as Cellular Markers in Hypercholesterolemia, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16:1437-1447.
14. SCHMITZ G, ORSO E et al - Scavenging, signalling and adhesion coupling in macrophages: implications for atherosclerosis, *Current Opinion in Lipidology*, 1997, 8:287-300.
15. STRAGLIOTTO E, CAMERA M, POSTIGLIONE A et al - Functionally abnormal monocytes in hypercholesterolemia, *Arterioscler Thromb*, 1993, 13:944-950.
16. VEDDER NB, HARLAN JM et al - Increased surface expression of CD11b/CD18 (Mac-1) is not required for stimulated neutrophil adherence to cultured endothelium, *J Clin Invest*, 1988, 81:676-682.
17. WASSMANN S et al - Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 300 - 305.

Studiul unor oscilatori fitobiologici

Gabriella Donáth-Nagy, B. Tóké, Erzsébet Szilágyi

Între sistemele oscilante biologice și oscilatorii chimici există diferențe mari totuși, modelele construite pe baza mecanismelor reacțiilor oscilante chimice ne dau indicii asupra funcționării oscilatorilor biologici. Am efectuat studii potențiometrice în sistemul auxină – peroxidază – oxigen și am constatat că reacțiile dintre aceste substanțe decurg după două mecanisme. Primul proces are loc cu creșterea liniară a concentrației produșilor. Al doilea proces este unul oscilant, care impune variația periodică a concentrației intermediarilor. Sistemul auxină – peroxidază – oxigen oscilează doar în cazul în care aerul (oxigenul) se barbotează prin soluție. Polifenolii (diclorfenol-indolifenol, morină, rutină) au o acțiune de amplificare a oscilațiilor în sistemul auxină – peroxidază – oxigen. Procesele din aceste sisteme decurg după modelul lui Lotka, cu o etapă autoinhibitoare: radicalii liberi formați din oxidarea auxinei inhibă activitatea catalizatorului. Cuvinte-cheie: oscilatori, auxine, peroxidază, polifenoli, periodicitate

There are major differences between the biological and chemical oscillators, but the kinetic models built on the mechanism of the chemical oscillators inform us about the biological oscillators' mechanism. Our team studied potentiometrically the auxin – peroxidase – oxygen system, and we found that the reactions between these compounds take place by two different mechanisms. The first mechanism occurs with the linear increase of product concentration. The second process is an oscillatory one, in which the concentration of the intermediates varies periodically. The auxine – peroxidase – oxygen system oscillates only if air (oxygen) is bubbled through the solution. In the presence of some polyphenols (dichlorophenol-indolphenol, rutin, morin) the oscillations were emphasized in the auxine – peroxidase – oxygen system. The processes in these systems occur by Lotka's model, with an autoinhibitory step: the free radicals produced by decomposition of auxine inhibit the catalyst activity.

Key words: oscillators, auxines, horseradish peroxidase, polyphenols, periodicity

Periodicitatea în timp sau formațiunile spațiale ordonate care iau naștere datorită unor procese periodice sunt fenomene generale care pot fi observate în mediul înconjurător. În vreme ce oscilatorii chimici și unii din domeniul biologiei au fost intens studiați,^{1,6} literatura de specialitate ne informează doar de câteva studii asupra oscilatorilor fitobiologici.⁷

Pentru ca într-un sistem să se formeze structuri periodice în timp și în spațiu este necesară îndeplinirea a două condiții speciale:

1. Condiția termodinamică presupune faptul că sistemul este departe de starea de echilibru, în caz contrar fenomenul periodic (oscilațiile de concentrație) va contrazice principiul al II-lea al termodinamicii (entropia crește și scade succesiv).

2. Una dintre cele mai importante condiții cinetice prezintă existența feed-back-ului în mecanismul procesului, deci acesta trebuie să conțină cel puțin o etapă neliniară ca autocataliza sau autoinhibiția.

În domeniul fitobiologiei este cunoscut faptul că unii fitohormoni (în special auxinele) au o concentrație optimă la care activitatea lor este maximă.^{4,5} Această proprietate stă la baza abilității lor de a participa la procese de tip feed-back și oscilante. Metabolismul acidului indol-acetic (IAA) implică transportul, conjugarea, deconjugarea, conversia și catabolismul. Din punctul nostru de vedere o importanță deosebită o prezintă conjugarea, care se realizează de obicei prin legături esterice sau amidice. Acidul indolacetic conjugat se decarboxilează mult mai lent decât cel liber. Unul dintre cele mai importante forme conjugate este IAA-Asp, care este precursorul oxidării catalitice ireversibile al IAA.

Unii cercetători au studiat proprietățile oscilatorii ale acidului indolacetic în sisteme chimice.¹ Ei au

folosit metode polarografice și de măsurare a luminescenței pentru a pune în evidență oscilațiile.

Echipa noastră și-a propus utilizarea metodei potențiometrice pentru urmărirea în timp a variației concentrației intermediarilor, iar scopul nostru a fost de a studia aceste oscilații în condiții apropiate de cele existente în celulele plantelor. Pentru aceasta am propus folosirea peroxidazei extrase din hrean drept catalizator și ajustarea pH-ului soluției la valoarea $\text{pH} = 6,1$ cu ajutorul unei soluții tampon de fosfat.

MATERIAL ȘI METODĂ

Variația concentrației intermediarilor s-a urmărit prin metoda potențiometrică. Drept electrod de lucru s-a folosit un electrod de platină, iar electrodul de referință a fost un electrod de calomel saturat. Tensiunea electromotoare a sistemului a fost măsurată din minut în minut cu ajutorul unui potențiometru tip DIGITAL MULTIMETER E 0302.

Amplitudinea oscilațiilor înregistrate ne procură informații asupra energeticii proceselor care au loc (diferență de potențial $\times$ sarcină = energie), iar frecvența oscilațiilor (nr. oscilații pe minut) ne informează asupra cineticii proceselor (viteza cu care decurg și se schimbă între ele diferitele etape).

Sisteme studiate

Toate sistemele studiate au avut următoarea compoziție inițială de bază: [auxină] = 0,9 mM, [peroxidază] = 0,8 mM și oxigen din aerul barbotat în soluție sau din fluxul de aer deasupra soluției. Unele sisteme au conținut polifenoli de concentrație inițială: [polifenol] = 7,7 mM.

Auxina studiată a fost acidul indol-acetic, iar peroxidaza a fost extrasă din hrean cu ajutorul soluției Tris la $\text{pH} = 8$. După extracție s-a determinat activitatea enzimelor bazată pe determinarea activității PPO (polifenoloxidazei) și AO (ascorbinoxidazei). S-a obținut: PPO + AO = 6,16 mg acid ascorbic/minut/100 g; AO = 1,76 mg acid ascorbic/minut/100 și PPO = (PPO+AO) - AO = 4,40 mg acid ascorbic/minut/100 g.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În primul rând am studiat efectul convecției asupra sistemului de bază.

În sistemul neagită nu putem observa apariția oscilațiilor. În cazul în care am folosit agitare mecanică, potențialul sistemului prezintă o scădere exponențială, dar nici în acest caz nu se pot observa oscilații în sistem. În ambele cazuri oxigenul a pătruns în sistem doar din mediul înconjurător, prin difuzie. Am obținut rezultate similare și în cazul în care am trecut un flux de aer deasupra soluției.

În cazul în care am recurs la agitarea prin barbotare de aer în sistem am putut observa apariția oscilațiilor sub formă de trepte (Figura 1), fapt care dovedește existența a două procese redox în acest caz, unul care se desfășoară după un mecanism liniar, iar

celălalt după unul de tip feed-back, generând oscilații. Deci sistemul auxină (IAA) - peroxidază - oxigen oscilează doar în cazul în care prin soluție se barbotează aer (O_2).

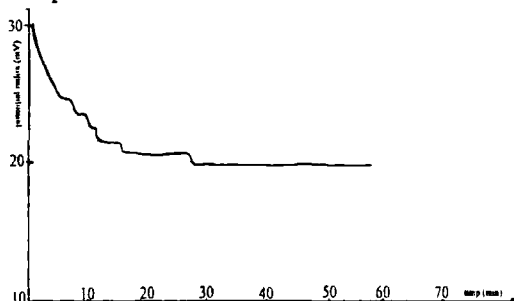


Figura 1. Variația în timp a potențialului redox în sistemul auxină (IAA) - peroxidază - oxigen

În literatura de specialitate se afirmă că anumiți polifenoli ar putea accentua oscilațiile. Am folosit trei polifenoli diferiți, diclorfenol-indolfenolul, morina și rutina, ultimii doi fiind polifenoli vegetali.

În figura 2 putem urmări efectul celor trei polifenoli, în cazul agitării prin barbotare de aer (O_2) în soluție. În prezența diclorfenol-indolfenolului perioada oscilatorie se prelungește de la 27 minute la 40 minute, în cazul morinei la 75 minute iar în cazul rutinei la 55 minute. În toate cele trei cazuri numărul și amplitudinea oscilațiilor a crescut față de sistemul de bază.

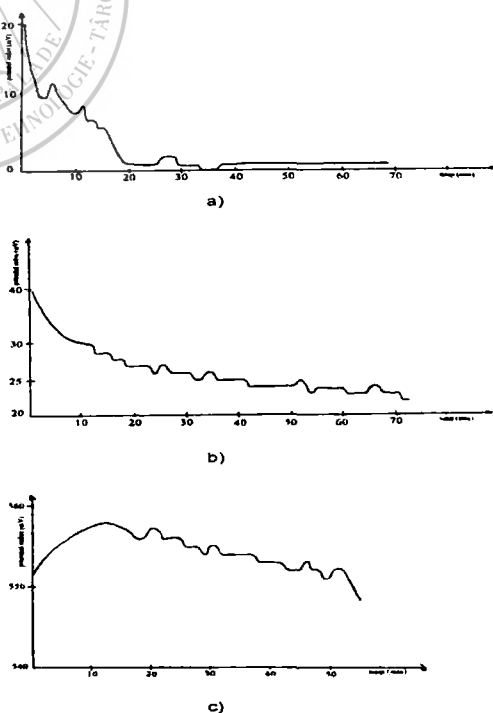


Figura 2. Variația în timp a potențialului redox în sistemele IAA-peroxidază-polifenol-oxigen, în care polifenolul este: a) diclorfenol-indolfenol; b) morină; c) rutină

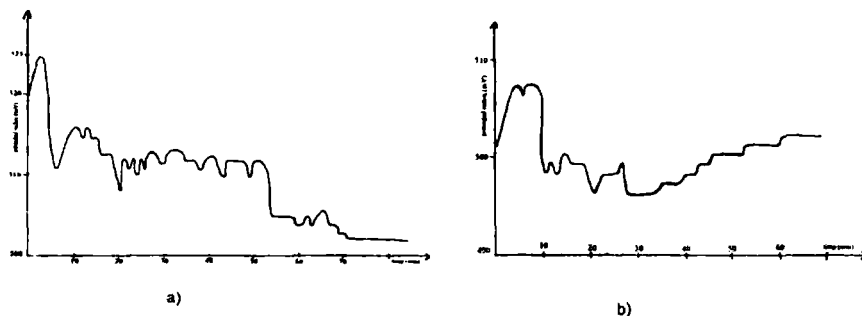


Figura 3. Variația în timp a potențialului redox în sistemul polifenol vegetal – peroxidază – oxigen, în care polifenolul vegetal este: a) morina; b) rutina

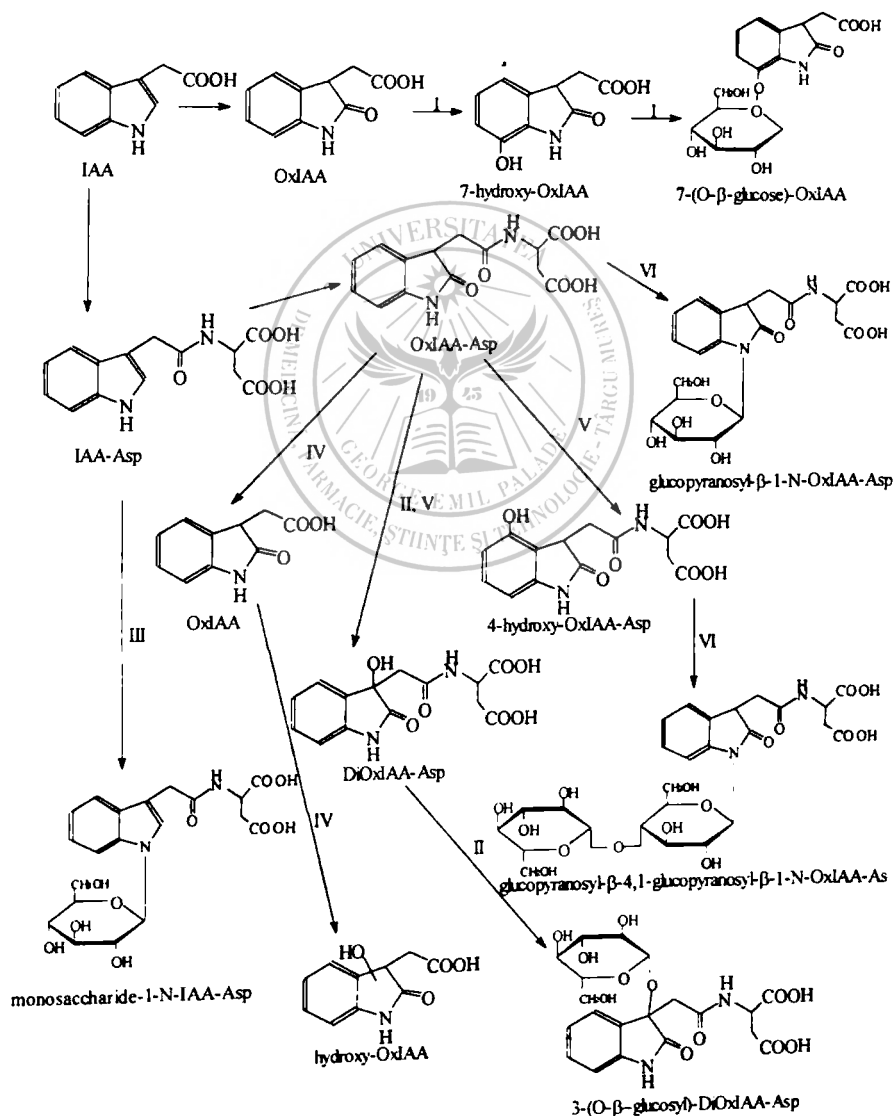


Figura 4. Oxidarea non-decarboxilatorie a acidului indolacetic (IAA) in vivo, tipic anumitor specii: I. Zea mays, II Vicia faba, III Pinus silvestris, IV Populus tremula, V Dalbergia dolichopetala, VI Lycopersicum esculentum

Deci toți cei trei polifenoli amplifică oscilațiile, dintre ei morina fiind polifenolul care prelungește perioada oscilatorie cel mai mult, iar diclorfenol-indolfenolul cel mai puțin.

Ne-am pus problema dacă polifenolii singuri, fără auxină, produc sau nu oscilații. Din această cauză am studiat sistemele morină – peroxidază – oxigen și rutină – peroxidază – oxigen, sub cele două condiții de agitare amintite.

În cazul barbotării de aer (O_2) în sistem putem observa apariția oscilațiilor timp de 70 de minute, morina și rutina fiind substraturi organice adecvate pentru oscilații (Figura 3). Spre deosebire de comportamentul oscilator observat la barbotarea de aer, în cazul fluxului de aer deasupra soluției sistemele nu au prezentat oscilații, potențialul redox scăzând exponențial în timp. Deci sistemele oscilează doar în cazul barbotării de aer prin soluție, la fel ca în cazul sistemului auxină – peroxidază – oxigen.

Mecanismul de bază al proceselor oscilatorii din sistemele studiate poate fi descris cu ajutorul modelului lui Lotka.² Acest model are la bază trei reacții, din care primele două prezintă neliniaritate:



Intermediarul Y inhibă producția lui X, deci la o concentrație mare de Y concentrația lui X este minimă. Prin cea de-a treia reacție se consumă inhibitorul Y și concentrația lui X va crește autocatalitic.

Auxinele se decarboxilează in vitro de obicei, in vivo cele mai multe suferind o oxidare non-decarboxilatorie, tipic speciei de plantă (Figura 4). În urma acestui mecanism de oxidare are loc formarea de radicali liberi care inhibă atât creșterea în lungime a rădăcinii plantelor, cât și activitatea catalizatorului (peroxidază).

La rândul lor, polifenolii participă la reacții de oxidare tot printr-un mecanism radicalic, intermediarii formați inhibând peroxidaza, ceea ce explică apariția oscilațiilor în sistemele polifenol – peroxidază – oxigen. În sistemele care conțin atât IAA cât și polifenoli, cele două mecanisme se suprapun, rezultând amplificarea fenomenului oscilator.

Un rol important în apariția oscilațiilor îl joacă nivelul oxigenului din sistem. Comportamentul oscilator se manifestă numai în cazul în care acest nivel atinge o valoare limită bine definită, nivel care se poate atinge doar cu ajutorul barbotării permanente a aerului (O_2) în sistem.

CONCLUZII

1. Procesele care au loc în sistemele studiate prezintă o complexitate deosebită din punct de vedere cinetic și termodinamic.

2. Sistemul IAA – peroxidază – oxigen oscilează doar în condițiile în care aerul (O_2) se barbotează prin soluție. În celelalte cazuri cantitatea de oxigen din sistem se consumă treptat și nu este suficientă pentru a iniția procesele de feed-back din sistem. Deci cantitatea de oxigen din sistem are un rol important în apariția oscilațiilor. Procesul care decurge după un mecanism oscilator se suprapune pe un proces cu mecanism liniar.

3. Polifenolii au o acțiune de amplificare a oscilațiilor din sistemul IAA – peroxidază – oxigen: măresc amplitudinea respectiv numărul oscilațiilor și prelungește perioada de oscilare a sistemului. Eficacitatea lor crește în ordinea: diclorfenol-indolfenol, rutină, morină. În aceste sisteme cele două mecanisme oscilatorii se suprapun.

4. Sistemele morină – peroxidază – oxigen și rutină – peroxidază – oxigen oscilează și în absența auxinei, dar numai în cazul în care aerul se barbotează prin sistem. Mecanismul proceselor care au loc este asemănător cu cel al proceselor din sistemul IAA – peroxidază – oxigen.

5. Procesele din aceste sisteme decurg după modelul lui Lotka, având în mecanism o etapă autoinhibitoare. Radicalii liberi formați din oxidarea auxinei (respectiv al polifenolilor, sau a ambelor substanțe) inhibă activitatea catalizatorului (peroxidazei).

6. Presupunem că oxidarea auxinelor în prezență de peroxidază și polifenoli poate decurge printr-un mecanism oscilator și în plante.

BIBLIOGRAFIE

1. DEGN H – *Chemiluminescence in oscillatory oxidation reactions catalyzed by horseradish peroxidase*, in: B Chance, K Pye, A Ghosh, B Hess (eds): *Biological and biochemical oscillators*, Academic Press, New York, London, 1973, 109-114.
2. LOTKA AJ – *Mechanism for the Bromate Oscillators*, *J Phys Chem*, 1920, 42:1591-1600.
3. NOYES MR – *Oscillatory Chemical Reactions*, *J Chem Phys*, 1984, 80:6070-6082.
4. THEOLOGIS A – *Rapid Gene Regulation by Auxin*, *Annu Rev Plant Physiol*, 1985, 37:407-438.
5. TÖKÉS B, FERENCZ L, SZAKÁCS J et al – *Retrometabolic approaches in phytochemistry*, *Pharmazie*, 1999, 5:244-245.
6. WINFREE AT – *The Geometry of Biological Time*, Ed Springer, New York, 1980.
7. YAMAZAKI I, YOKOTA K, NAKAJIMA R – *A Siphon Model for Oscillatory Reactions in the Reduced Pyridine Nucleotide, O_2 and Peroxidase System*, *Biochim Biophys Res Comm*, 1965, 21:6-14.

Evoluția masei ventriculare stângi sub tratamentul comparativ al inhibitorilor de enzimă de conversie și blocaților de receptori de angiotensină la bolnavi cu hipertensiune arterială esențială cu și fără microalbuminurie

L. Máthé, Erika Bán, Annamária Serester, Zsuzsa Bernád

Microalbuminuria (MAU) este considerată un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare și cerebro-vasculare. Hipertrofia ventriculară stângă multiplică riscul insuficienței coronariene precum și a insuficienței cardiace congestive și a atacului vascular cerebral. Studiul și-a propus să analizeze indexul de masă ventriculară stângă (IMVS) la bolnavii cu HTAE în funcție de MAU și modificările lui în dinamică după inițierea tratamentului cu blocați ai receptorilor de angiotensină (BRA) și inhibitori ai enzimei de conversie (IEC). În studiu au fost incluși 34 pacienți cu HTAE randomizați în 3 grupe de 10, 12, 12, care după o perioadă de wash out au fost tratați cu valsartan 80mg, 160mg respectiv enalapril de 20mg. La internare precum și la 3 luni după inițierea tratamentului. S-a înregistrat MAU >20mg/min la 14 pacienți. IMVS a fost crescut la 12 bolnavi dintre cei care au prezentat MAU și la 14 din 20 fără MAU. În toate cele trei grupe MAU și IMVS au scăzut semnificativ după 3 luni de tratament, însă scăderea TA în grupul tratat cu valsartan 80mg a fost inefficientă. La pacienții cu HTAE prezența MAU este un predictor al IMVS crescute. Atât MAU cât și IMVS sunt semnificativ scăzute la 3 luni după inițierea tratamentului cu IEC și BRA. Efectul antiproteinuric cel mai eficient a fost prezentat în grupa tratată cu valsartan 160mg.

Cuvinte cheie: HTA, microalbuminurie, BRA

Microalbuminuria (MAU) is an independent risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Left ventricular hypertrophy (LVH) is also increasing the prevalence of congestive heart failure or cerebro-vascular attack. We analysed LVH correlated to MAU in patients with essential hypertension (EHTN), and after treatment with ACEI and ARB.

In this study were included 34 patients with EHTN, rated to 3 groups according to therapy: 80mg, 160mg of valsartan and 20mg of enalapril. We determined MAU and LVH before beginning the treatment and after 3 months of treatment.

We found MAU>20mg/min in 14 cases. Left ventricular mass was increased in 12 cases with MAU and in 14 cases where the patients have not presented MAU. MAU and LVH were decreased in all the 3 groups, but HTN control was only efficient in the groups treated with 160mg valsartan or 20mg enalapril.

By patients with HTN presence of MAU is predicting LVH. ACEI and ARB's are efficient drugs that decrease MAU and LVH, but our study shows that the antiproteinuric effect was the most significant in the group that was treated with 160mg valsartan.

Key words: HTA, microalbuminuria, ARB

Prezența microalbuminuriei (MAU) în hipertensiunea arterială esențială (HTAE) este asociată cu o mortalitate generală și cardiovasculară crescută. Severitatea MAU este corelată cu severitatea hipertensiunii arteriale (HTA) și afectarea organelor de țintă.⁷ MAU este considerată un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare și cerebro-vasculare.⁸

Studiul Framingham a dovedit faptul că hipertrofia ventriculară stângă (HVS) multiplică riscul insuficienței coronariene, a insuficienței cardiace congestive și a accidentelor vasculare cerebrale.^{3,6}

Studiul și-a propus să analizeze indexul de masă ventriculară stângă la bolnavi cu HTAE în funcție de prezența sau absența MAU și modificările lui în dinamică după inițierea tratamentului cu blocați ai receptorilor de angiotensină (BRA) și inhibitori ai enzimei de conversie (IEC).

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost luați în studiu 34 bolnavi cu HTAE internați în Clinica Medicală IV și Clinica de Nefrologie Tg-Mureș în perioada 1 ianuarie-30 iunie 2003. HTA a fost stadializată în funcție de valorile sfigomanometrice după criterii OMS 1999 (Tabelul I) și după clasa de risc prezentată¹⁵ (Tabelul II).

Tabelul I. Criterii OMS '99 pentru stadializarea HTA

Grupa	Tensiunea arterială sistolică	Tensiunea arterială diastolică
Optim	<120	<80
Normal	<130	<85
"High" normal	130-139	
Gr.I.-ușoară	140-159	
-subgrupa de graniță	140-149	
Gr.II.-moderată	160-179	
Gr.III.-severă	>180	>110
HTA sistolică izolată	TAS>140, TAD<90	

Tabelul II. Stratificarea factorilor de risc

Alți factori de risc în anamneză	TA mmHg		
	Gr.I (HTA ușoară) 140-159/90-99	Gr.II (HTA mediu) 160- 179/100-109	Gr.III (HTA sever) >180/110
I. fără alți factori de risc	RISC UȘOR	RISC MEDIU	RISC CRESCUT
II. 1-2 factori de risc	RISC MEDIU	RISC MEDIU	RISC FOARTE CRESCUT
III. 3 sau mai mulți factori de risc sau TOD sau DM	RISC CRESCUT	RISC CRESCUT	RISC FOARTE CRESCUT
IV. CCA	RISC FOARTE CRESCUT	RISC FOARTE CRESCUT	RISC FOARTE CRESCUT

S-au analizat caracteristicile clinice ale bolnavilor la internare (Tabelul III). Pacienții au fost aleși în așa fel ca nici un bolnav să nu fie tratat anterior internării cu BRA sau IEC sau a fost menținută o perioadă de 3 săptămâni fără tratament (perioadă wash-out). Bolnavii s-au randomizat în trei grupe (10, 12, respectiv 12 pacienți) primind valsartan 80mg, valsartan 160 mg și enalapril de 20 mg.

Factori de risc în bolile cardiovasculare:

1. TA
2. Bărbați peste 55, femei peste 65 ani
3. Fumat
4. Colesterol total >6.5mmol
5. Diabetul zaharat (DZ)

Alți factori care influențează prognosticul: colesterol HDL scăzut, microalbuminuria în DZ, TTOG scăzut, obezitate, sedentarism, clasele sociale, etnice- de risc crescut.

Bolile organelor de țintă (TOD): hipertrofia ventriculului stâng, proteinuria, prezența plăcilor aterosclerotice în carotide, aortă, arterele iliac, femurale

Condiții clinice asociate: boli cerebrovasculare, boli cardiace, boli renale, boli vasculare, retinopatie hipertensivă avansată.

La internare și apoi la 3 luni s-au determinat MAU și parametrii morfofuncționali privind ventriculul stâng, respectiv s-au monitorizat valorile TA timp de 27 de ore.

Tabelul III. Caracteristici clinice ale bolnavilor din totul studiat

Vârsta medie	62.1+/-11.2
Sex	F: 20 58.81% 65.5+/-10.3 ani B: 14 41.2% 58.7+/-12.1 ani
Tipul HTA	Gr.I.: 9 26.47% Gr.II.: 12 35.29% Gr.III.: 13 38.23%
Risc	Scăzut: 4 11.76% Mediu: 9 26.47% Crescut: 15 44.11% F. crescut: 6 17.64%
Masă VS (HVS)	26 76.42%
CI	10 29.41%
IC	3 8.82%
MAU	74.23+/-35.49mg/min

Indexul de masă ventriculară stângă (IMVS) s-a calculat după formula:

$$MVS = 0,8[1,04(SIV + PPVS + DDVS)^3 - DDVS^3] + 0,6 \text{ g/suprafață corporală, unde MVS este masa ventriculară stângă, SIV este septul interventricular stâng, PPVS este peretele posterior ventricular stâng, iar DDVS este diametrul diastolic al ventriculului stâng. S-a considerat ca index crescut de MVS după Societatea Americană de Ecocardiografie valorile >150 g/m² la bărbați și >120 g/m² la femei.^{3,6}$$

Rezultatele sunt exprimate ca medie +/- deviație standard și sunt comparate folosind testul t student.

S-a înregistrat MAU >20 mg/min la 14 (41,17%) pacienți, apărând mai frecvent la bărbați, la cei cu cardiopatie ischemică și insuficiență cardiacă, respectiv la pacienții hipertensivi de tip non-dipper (Figura 1).

IMVS a fost crescut la 12 bolnavi din 14 (85,71) cu MAU și la 14 din 20 (70%) pacienți fără MAU, semnificativ mai crescut la bolnavii care au MAU.

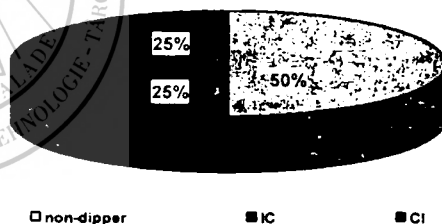


Figura 1. Variația indexului microalbuminuriei (MAU)

Indexul de MVS este semnificativ mai crescut la bolnavii care au MAU (la internare 193 +/- 41, iar la 3 luni de tratament indexul de MVS a scăzut în cazul grupului tratat cu valsartan 80 mg la 183 +/- 39 (p<0,049), cu valsartan 160 mg la 178 +/- 41 (p<0,011), iar cu enalapril 20 mg la 179 +/- 40 (p<0,013) (Figura 2).

Scăderea cea mai semnificativă a MVS se înregistrează în grupul bolnavilor hipertensivi fără MAU (Tabelul IV).

HVS se evidențiază electrocardiografic la 15 bolnavi (44,11%) din totalul hipertensivilor luați în studiu și 56,71% din cei cu indexul de MVS crescut estimat ecocardiografic. HVS se corelează cel mai bine electrocardiografic cu grupul de hipertensivi non-dipper (la 4 din 5 pacienți, 80%).

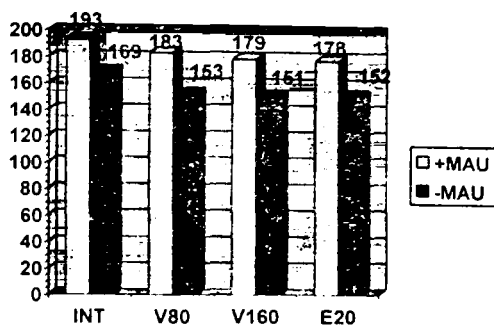


Figura 2. Variația indexului MVS

Tabelul IV. Evoluția în dinamică a masei ventriculare stângi (MVS) la bolnavii cu HTA

a.) la internare			
MVS la pacienți cu MAU		193+/- 41	
	Grupa I.	193+/- 42	
	Grupa II.	194+/- 41	
	Grupa III.	192+/- 43	
MVS la pacienți fără MAU		167+/- 44	
	Grupa I.	168+/- 48	
	Grupa II.	167+/- 41	
	Grupa III.	166+/- 42	
b.) după tratament			
MVS+MAU	Grupa I. (valsartan 80mg)	183+/- 39	P0049
	Grupa II. (valsartan 160mg)	178+/- 41	P0011
	Grupa III. (enalapril 20mg)	179+/- 40	P0013
MVS-MAU	Grupa I.	153+/- 42	P0017
	Grupa II.	151+/- 47	P0011
	Grupa III.	152+/- 40	P0006

DISCUȚII

Microalbuminuria (MAU) apare la 14 pacienți (41,17%) hipertensivi, ceea ce este în concordanță cu datele publicate în literatura de specialitate (8-40%) și poate fi primul semn de laborator al nefropatiei hipertensive. Se constată că morbiditatea cardiovasculară este mai crescută la pacienți cu MAU⁵ (Figura 1).

Se apreciază în literatura de specialitate că prevalența MAU în hipertensiunea esențială (HTAE) este legată de severitatea hipertensiunii, fapt care s-a dovedit și în lucrarea noastră² (Figura 3).

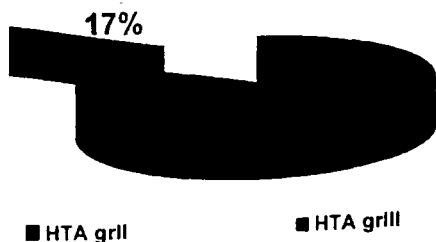


Figura 3. Prevalența MAU legată de severitatea HTA

Studiul Framingham a demonstrat că o creștere a MVS are o semnificație prognostică independentă de alți factori de risc cardiovasculari. HVS evidențiată electrocardiografic multiplică de 3 ori riscul bolii coronariene la bărbați și de 6 ori la femei, riscul de apariție a unui accident vascular cerebral de 6, respectiv de 10 ori, iar al insuficienței cardiace de 17 ori indiferent de sexul bolnavilor, dar nu poate aprecia existența HVS cu același exactitate ca și ecocardiografia prin determinarea indexului de MVS. Indexul de MVS a fost crescut la 26 (76,47%) din pacienții hipertensivi, iar semnele electrocardiografice au indicat HVS doar în 15 pacienți, adică 57,69% din cei care au indexul de MVS crescut. Aceste observații sunt concordante cu cele publicate în alte studii.⁹

Există diferențe semnificative statistic între indexul de MVS a bolnavilor cu și fără MAU. În subgrupul cu MAU indexul MVS este semnificativ mai crescut comparativ cu subgrupul fără MAU (193 +/- 41 vs 167 +/- 44). Bolnavii din acest subgrup au într-o proporție mai mare criterii electrocardiografice și ecocardiografice de HVS, în special la pacienții hipertensivi tip non dipper. Se confirmă astfel că MAU este un predictor al creșterii MVS.^{11,12}

La 3 luni de la inițierea tratamentului în cele trei grupe MAU, valorile TA și indexul de MVS au scăzut semnificativ, mai puțin în grupa valsartanului în doză de 80 mg, unde scăderea era semnificativă doar pentru MAU și indexul de MVS.

În literatură, scăderea MAU este explicată prin scăderea presiunii intracapilare cu ameliorarea funcției glomerulare, efect antiproteinuric și potențial renoprotector.¹⁴ Se pare că acest efect este independent de scăderea tensiunii arteriale, cum reiese și din rezultatele lucrării noastre.¹³ Studii clinice au demonstrat că efectul hemodinamic se produce imediat după începerea tratamentului, în timp ce efectul antiproteinuric ajunge la maximum numai după câteva săptămâni, fiind deja evidentă la 3 luni.^{1,10}

CONCLUZII

1. Aproape o treime din bolnavii hipertensivi, care necesită spitalizare, au MAU și peste 3/4 au indexul de MVS crescut.

2. Indexul de MVS este semnificativ statistic mai crescut la bolnavii hipertensivi cu MAU comparativ cu cei fără MAU.

3. MAU și indexul de MVS este semnificativ statistic mai crescut la bolnavii hipertensivi tip non dipper.

4. La un bolnav hipertensiv prezența MAU este un predictor al masei ventriculare stângi crescute și mai departe un predictor al bolii coronariene.

5. Atât MAU, cât și indexul de MVS sunt semnificativ statistic mai scăzute la 3 luni de tratament cu BRA, respectiv IEC.

6. Grupa BRA nu a prezentat aproape nici un efect secundar și efectul antiproteinuric în grupa valsartanului în doză de 160 mg a fost cel mai eficient.

BIBLIOGRAFIE

1. BALL SG, WHITE WB - *Debate: angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers - a gap in evidence-based medicine*, Am J Cardiol, 2003, 91:15-21
2. BIANCHI S, BIGAZZI R, BALDARI G et al - *Diurnal variations of blood pressure on microalbuminuria in essential hypertension*, Am J Hypertension, 1994, 7:23-29
3. DEVEREUX RB - *Importance of left ventricular mass as a predictor of cardiovascular morbidity in hypertension*, Am J Hypertension, 1989, 2:650-654
4. IVANOVA OV, FOMICHEVA OA, SERGAKOVA LM et al - *Angiotensin II Receptor Blocker Telmisartan: Effect on 24-hour blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in patients with hypertension*, Kardiologia, 2002, 42:45-49
5. JENSEN JS, FELDT-RASMUSSEN B, STRANDGAARD S et al - *Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease*, Hypertension, 2000, 35:898-903
6. LEVY RV, GARRISON DD, SAVAGE WB et al - *Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study*, N Engl J Med, 1990, 322:1561-1566
7. LJUNGMAN S - *Microalbuminuria in essential hypertension*, Am J Hypertension, 1990, 3:956-960
8. MARTINEZ MA, MORENO A, AQUIRE DE CARCER A et al - *Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension*, J Hypertens, 2001, 19:319-326
9. MARTINEZ MA, SANCHEZ T, ARMADA E - *Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: Impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification*, Am J Hypertens, 2003, 17:556-563
10. MOGENSEN CE, NELDMAN S, TIKKANEN I et al - *Randomized controlled trial of dual blockade angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non-insulin diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study*, BMJ, 2000, 321:1440-48
11. NAKAO N, YOSHIMURA A, MORITA M - *Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial*, Lancet, 2003, 361:117-124
12. REDON J, LIAO Y, LOZANO JV et al - *Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: Role of circadian variability*, J Hypertension, 1994, 12:429-432
13. RUGGENENTI P, REMUZZI G - *Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor therapy for non-diabetic progressive renal disease*, Curr Opin Nephrol Hypertens, 1997, 6:489-495
14. RUILOPE LM, LAHERA V, ALCAZAR JM et al - *Randomly allocated study of the effects of standard therapy versus ACE inhibition on microalbuminuria in essential hypertension*, J Hypertens, 1994, 12:S59-S-63
15. *** - *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report*. JAMA, 2003, 289:2560-74



Rolul poziției electrozilor de defibrilare în conversia fibrilației atriale prin șoc electric extern

Kincső Mátyás¹, D. Dobreanu², S. Micu¹, E. Carașca¹

Conversia fibrilației atriale (FA) prin șoc electric extern (SEE) reprezintă una dintre cele mai utilizate și eficiente metode terapeutice de restabilire a ritmului sinusal (RS). Nu există un consens unanim asupra celei mai favorabile poziții de plasare a electrozilor de defibrilare, mai mulți autori recomandând plasarea unui electrod anterior și a altuia posterior, argumentând că astfel se obține o eficacitate superioară. Obiectivul acestui studiu a fost de-a compara eficacitatea SEE în conversia FA folosind două poziții ale electrozilor toracici de defibrilare: cea antero-laterală și respectiv antero-posterioară. Lotul de studiu a fost reprezentat de un număr de 45 de pacienți cu FA, dintre care la 24 s-a tentat cardioversie prin aplicare de SEE antero-lateral, iar la 19 prin aplicare de SEE antero-posterior. Nu au existat diferențe semnificative statistic în ce privește caracteristicile celor două grupuri cu excepția greutateii pacienților, fiind mai mare în grupul cu cardioversie antero-posterioară. Per global RS a fost obținut la 38 de pacienți (88,4%), 21 din grupul selecționat pentru poziția antero-laterală (rata de succes 87,5%) și respectiv 17 pacienți din grupul selecționat pentru poziția antero-posterioară (rata de succes 89,4%), fără diferențe semnificative statistic din acest punct de vedere între cele două grupuri. Nu au existat de asemenea diferențe semnificative între cele două grupuri nici în ceea ce privește caracteristicile tehnice ale SEE aplicat (număr de șocuri, energie totală). În concluzie, nu au existat diferențe semnificative în ce privește eficacitatea cardioversiei prin poziționarea antero-laterală sau antero-posterioară a electrozilor de defibrilare, poziționarea antero-posterioară fiind probabil mai favorabilă la pacienții cu greutate corporală mai mare.

Cuvinte cheie: cardioversie prin șoc electric extern, fibrilație atrială

Direct-current (DC) cardioversion of atrial fibrillation (AF) is one of the most widely used and effective treatments for the restoration of the sinus rhythm (SR). There isn't an uniform consent regarding the most favourable positions for the defibrillatory electrodes, but the most authors recommend to place one electrode on anterior, and the other, on posterior, arguing that in this way it determines a superior efficacy. The aim of this study was to compare the efficacy of the cardioversion using two electrode positions: antero-lateral and antero-posterior. The study population consisted of 45 patients with AF. In 24 persons were attempted cardioversion using antero-lateral electrodes and in 19 persons using antero-posterior electrodes. There weren't statistically significant differences regarding the characteristics of the two groups excepting their weight, which was greater in the group with antero-posterior cardioversion. Globally, the sinus rhythm was obtained in 38 patients (88.4%), 21 in the group selected for antero-lateral position (success rate of 87.5%), and respectively 17 patients in the group selected for antero-posterior position (success rate of 89.4%), without significant differences from this point of view between the two groups. Also, there weren't any statistically significant differences between the two groups neither concerning the DC cardioversion characteristics (number of DC applications, total energy. In conclusion, there weren't significant differences concerning the efficacy of the DC cardioversion using antero-lateral or antero-posterior electrodes, the antero-posterior position being probably more favorable in patients with greater weight.

Key words: direct-current cardioversion, atrial fibrillation

Șocul electric extern reprezintă încă tehnica de elecție pentru conversia la ritm sinusal a fibrilației atriale persistente, eficacitatea acestuia depinzând de o serie de factori care țin atât de pacient cât și de tehnica utilizată, fiind estimată a fi cuprinsă între 65 și 90%. Nu există un consens unanim asupra celei mai favorabile poziții de plasare a electrozilor de defibrilare, mai mulți autori recomandând plasarea unui electrod anterior și a altuia posterior, argumentând că astfel se obține o eficacitate superioară.²

Studiul de față își propune evaluare rolului poziției electrozilor de defibrilare în eficacitatea conversia fibrilației atriale prin șoc electric extern.

MATERIAL ȘI METODĂ

Structura lotului

Lotul luat în studiu a cuprins un număr de 43 de pacienți (25 bărbați și 18 femei) ai Clinicii Medicale nr.4 din Târgu-Mureș în perioada 01.01.2001-31.03.2003, cu diagnosticul de fibrilație atrială paroxistică sau persistentă și la care s-a decis realizarea conversiei la ritm sinusal.

Distribuția pe sexe și grupe de vârstă a pacienților luați în studiu este prezentată în figurile 1 și 2; vârsta medie fiind de 61 ± 10.4 ani, cu limitele cuprinse între 44 și 80 ani.

¹Clinica Medicală nr. 4, Târgu Mureș

²Disciplina Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

Adresa pentru corespondență: Mátyás Kincső, Clinica Medicală nr. 4, str. Gh. Marinescu nr. 1, 4300 Târgu Mureș

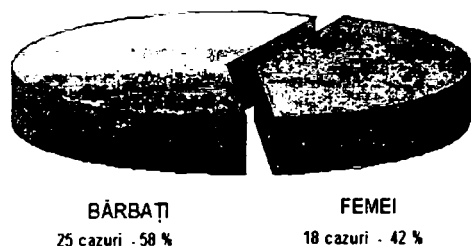


Figura 1. Distribuția pe sexe a pacienților din lotul de studiu

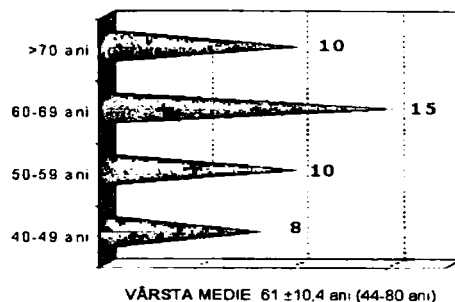


Figura 2. Distribuția pe grupe de vârstă a lotului de pacienți luat în studiu

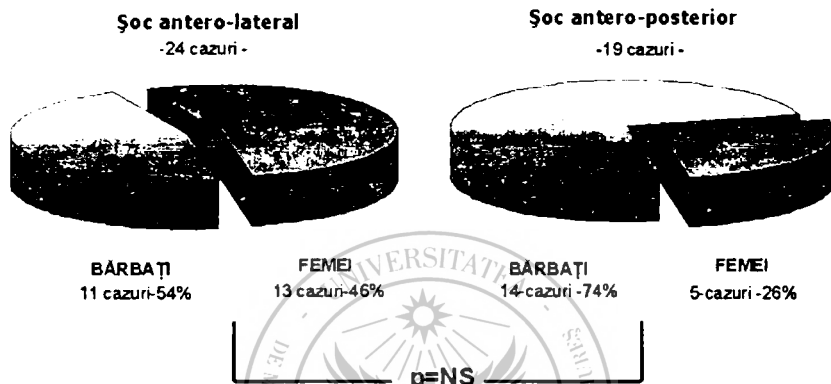


Figura 3. Distribuția pe sexe a pacienților celor două grupuri luate în studiu în funcție de modalitatea de conversie

Pacienții din studiu au fost împărțiți în două grupuri: unul format din 24 de subiecți (55.8%) la care s-a tentat conversie la ritm sinusal prin aplicare de șoc electric extern antero-lateral și altul format din 19 pacienți (44.3%) la care electrozii de defibrilare s-au poziționat antero-posterior.

Distribuția pe sexe a pacienților din cele două grupe de studiu este prezentată în figura 3.

Caracteristicile celor două grupuri din punctul de vedere al vârstei pacienților, taliei, greutateii, perimetrului toracic, mărimei atrului stâng, valorii fracției de ejeție al ventriculului stâng, indicelui cardiotoracic și nivelului potasemiei serice în

momentul efectuării cardioversiei sunt prezentate în tabelul I.

Caracteristicile episoadelor de fibrilație atrială din punctul de vedere al duratei acestora la cele două grupuri luate în studiu sunt prezentate în figura 4.

Din punctul de vedere al etiologie fibrilației atriale, existența unui substrat organic (ischemie, valvulopatie) a fost decelată în majoritatea cazurilor. Doar la 5 pacienți reprezentând 11.6 % din total s-a considerat a fi vorba de fibrilație atrială idiopatică. Pentru susținerea acestui diagnostic s-au folosit criteriile propuse în studiul Olmsted County, Minnesota⁷, excluzând pacienții peste 60 ani și prezentând orice altă patologie

Tabelul I. Caracteristicile comparative ale pacienților din grupul în care s-a efectuat conversia la ritm sinusal prin șoc electric extern antero-lateral și cel prin șoc electric extern antero-posterior

	Șoc antero-lateral 24 cazuri (55.8%)	Șoc antero-posterior 19 cazuri (44.2%)	Semnificație
Vârsta	61±10.8 ani	60±10.2 ani	NS
Înălțime	168±8.6 cm	173±10.4 cm	NS
Greutate	80±15.8 kg	91±17.8 kg	p<0.05
Perimetru toracic	107±12.1cm	109±11.7 cm	NS
Atriu stâng (mm)	43±5.79 mm	44±7.68 mm	NS
Fracție de ejeție VS	52±9.72	52±14.3	NS
Indice cardio-toracic	0.59±0.076	0.58±0.051	NS
Potasemia serică	4.3±0.91 mmoli/l	3.9±1.24 mmoli/l	NS

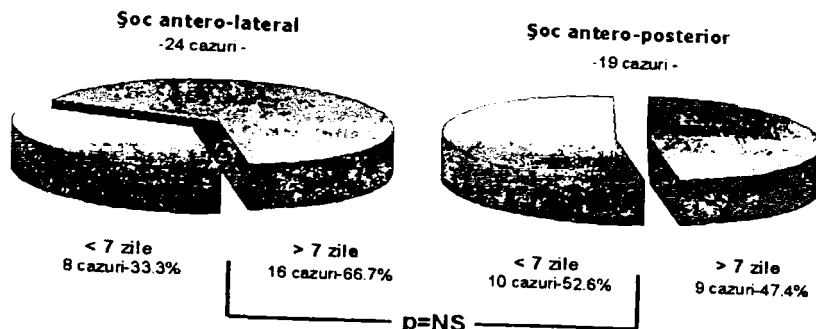


Figura 4. Vechimea fibrilației atriale la pacienții celor două grupuri luate în studiu în funcție de modalitatea de conversie

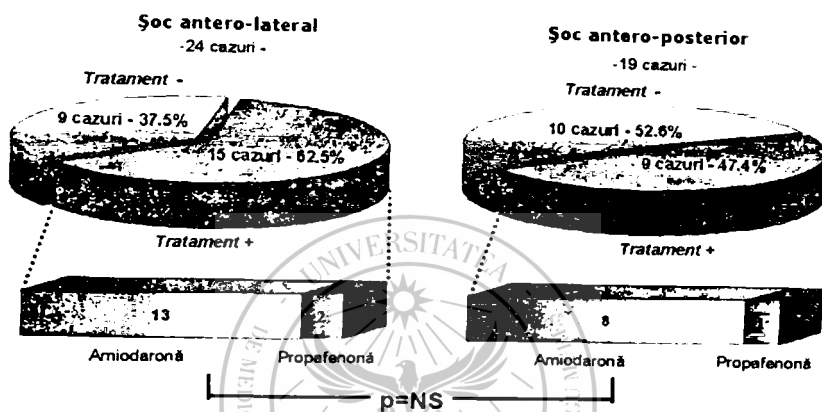


Figura 5. Utilizarea medicației antiaritmice la pacienții celor două grupuri luate în studiu în funcție de modalitatea de conversie

cardiacă evidențiată prin investigațiile efectuate; hipertensiunea arterială în absența complicațiilor acestora nu am considerat-o criteriu de excludere.

Aproximativ jumătate din pacienții celor două grupuri luate în studiu se aflau în momentul efectuării șocului electric sub efectul unei medicații antiaritmice, fără însă ca între cele două grupuri să existe diferențe semnificative statistic (Figura 5).

Referitor la indicațiile conversiei la ritm sinusal, factorii care au fost luați în considerare au fost legați de boala cardiacă de bază, vechimea fibrilației atriale și dimensiunea atriului stâng, conform criteriilor uzuale.^{9,10,13,14}

Protocolul de conversie al fibrilației atriale.

Pregătirea conversiei fibrilației atriale.

Investigațiile care le-au fost efectuate inițial tuturor subiecților propuși pentru efectuarea conversiei electrice a unui episod de fibrilație atrială au cuprins:

- examenul clinic complet
- examinări de laborator: hemogramă, bilanț electrolitic, evaluarea funcției hepatice și renale și evaluarea factorilor de risc cardiovascular
- electrocardiogramă de suprafață în 12 derivații

-radiografia toracică în incidențele postero-anterioară și latero-laterală stângă

-ecocardiografia M-mod, 2D și Doppler spectral

Pentru efectuarea conversiei electrice s-a urmărit obținerea unui potasiu seric ≥ 3.5 mEq/l iar terapia digitalică s-a întrerupt cu 48 de ore înaintea procedurii.⁶

Prevenirea complicațiilor tromboembolice s-a făcut în mod diferențiat, în funcție de vechimea episodului de fibrilație atrială și patologia asociată. Pentru fibrilația atrială convertită în primele 48 de ore de la debut, decizia tratamentului anticoagulant s-a luat în funcție de perspectiva menținerii unui ritm sinusal stabil și prezența factorilor de risc emboligen (vârstă, dilatația cavitaților cardiace, prezența afectării valvulare sau a insuficienței cardiace, diabetul zaharat). Pentru fibrilația atrială descoperită în primele 48 de ore de la debut, dar la care s-a temporizat conversia, s-a inițiat anticoagulare intravenoasă imediată urmată de anticoagulare orală, conversia putând fi realizată în orice moment în funcție de indicația clinică. În fine, în cazul fibrilației atriale cu o vechime mai mare de 48 de ore, conversia a fost precedată de o anticoagulare eficientă (INR între 2 și 3) timp de 4-6 săptămâni. În toate cazurile în care conversia a fost realizată la mai

mult de 48 de ore de la debutul episodului de fibrilație atrială, anticoagularea orală a fost continuată minim 4-6 săptămâni după obținerea ritmului sinusal stabil.^{3,4,5} Ecocardiografia transesofagiană în scopul evidențierii trombilor intracavitari nu a fost efectuată ca procedură de rutină din cauza accesibilității reduse.

Protocolul șocului electric extern: Șocul electric extern a fost realizat în Laboratorul de Electrofiziologie al Clinicii Medicale nr.4 din Târgu-Mureș. Înregistrarea electrocardiogramei imediat înainte și după aplicarea șocului s-a făcut folosind un aparat cu 12 canale Fukuda α -2100. În cazul suspiciunii de boală de nod sinusal s-a recurs uneori la plasarea profilactică a unei sonde de stimulare intracavitare. Conversia electrică a fost efectuată în narcoză superficială cu Propofol administrat intravenos în doză de 1-2 mg/kgc, folosind un defibrilator Lifepak 6 cu monitorizare osciloscopică și grafică monocanal. S-a aplicat șoc electric monofazic sincronizat folosind doi electrozi/padelă plasați în poziție antero-laterală sau antero-posterioară. Localizarea electrozilor de defibrilare a fost cuantificată în modul următor:

-poziția antero-laterală plasează un electrod infraclavicular drept iar pe celălalt la nivelul apexului ventriculului stâng.

-poziția antero-posterioară plasează un electrod infraclavicular drept, celălalt fiind poziționat infrascapular stâng (Figura 6).

Energia folosită a variat în funcție de dimensiunea toracelui pacientului și vechimea fibrilației; primul șoc a fost la 200-300 J, intensitatea fiind apoi crescută progresiv până la 360 J. Șocul electric s-a repetat până la obținerea ritmului sinusal sau aplicarea unui număr maxim de 4 șocuri. Succesul a fost considerat în cazul obținerii unui ritm sinusal cu durată de cel puțin un minut, demonstrat pe înregistrarea electrocardiografică de suprafață.

Prelucrarea rezultatelor

Datele obținute au fost stocate într-o bază de date creată cu programul Cardbox Plus 4.0, derivând din

baza de date folosită pentru evidența globală a pacienților clinicii.

Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a făcut cu ajutorul programului de calcul tabelar SigmaStat 1.0 (Jandel Scientific) și SPSS 7.0 for Windows, iar prezentarea grafică s-a realizat cu ajutorul aplicației de grafică a programului Excel 5.0.

Variabilele continue au fost exprimate sub formă de valori medii $\pm$ deviație standard, compararea făcându-se prin testul t-Student în cazul distribuției normale, sau prin testul Mann-Whitney în absența acesteia. Eficiența diferitelor terapii a fost prezentată pe baza tabelelor de contingență, semnificația fiind apreciată pe baza testului χ^2 . Pragul de semnificație acceptat a fost $p \leq 0.05$.

REZULTATE

Între cele două grupe de pacienți nu au existat diferențe statistic semnificative în ceea ce privește vârsta, sexul, înălțimea, perimetrul toracic, mărimea atriului stâng, valoarea fracției de ejeție a ventriculului stâng, indicele cardio-toracic, valoarea potasemiei serice și durata fibrilației atriale. Numărul pacienților care au beneficiat de premedicație antiaritmică înaintea cardioversiei a fost repartizat în mod egal între cele două grupe de pacienți. Între loturi n-au existat diferențe statistic semnificative nici în ceea ce privește patologia asociată. Singura diferență statistic semnificativă a existat din punctul de vedere al greutatei pacienților, aceasta fiind mai mare în grupul cu defibrilare antero-posterioară (91 ± 17.8 kg), față de cel în care electrozii de defibrilare s-au poziționat antero-posterior (80 ± 15.8 kg).

Per global, ritmul sinusal s-a obținut la 38 de pacienți, reprezentând 88.4 % din total. Caracteristicile clinice comparative ale pacienților cu succes și respectiv eșec al cardioversiei sunt prezentate în tabelul II.

Rezultatele cardioversiei prin șoc electric extern în funcție de poziția electrozilor de defibrilare folosită este prezentată în figura 7. La cei 24 de pacienți la care electrozii au fost poziționați antero-lateral, ritmul

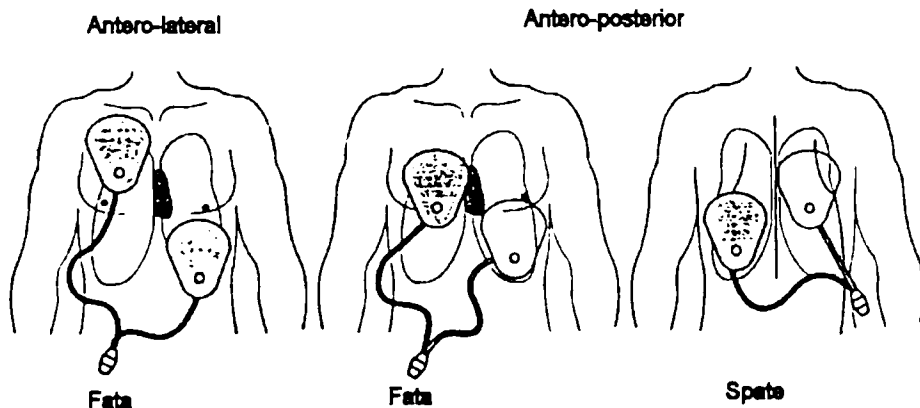


Figura 6. Poziționarea antero-laterală și respectiv antero-posterioară a electrozilor pentru realizarea conversiei fibrilației atriale

Tabelul II. Caracteristicile comparative ale pacienților din grupul în care s-a efectuat conversia la ritm sinusal prin șoc electric extern antero-lateral și cel prin șoc electric extern antero-posterior

	Succes 38 cazuri (88.4 %)	Eșec 5 cazuri (11.6 %)	Significație
Vârsta	62±10.6 ani	55±7.1 ani	NS
Înălțime	170±9.0 cm	173±13.9 cm	NS
Greutate	83±16.6 kg	96±21.7 kg	NS
Perimetru toracic	107±4.7cm	113±12.7 cm	NS
Atriul stâng (mm)	43±6.8 mm	42±6.7 mm	NS
Fracție de ejeție VS	52±12.3	53±4.7	NS
Indice cardio-toracic	0.58±0.063	0.63±0.071	NS
Potasemia serică	4.0±1.14 mmoli/l	4.3±0.34 mmoli/l	NS
Vechimea episodului aritmic (număr / procente)			
- < 7 zile	17 / 44.7 %	1 / 20.0 %	p < 0.05
- > 7 zile	21 / 55.3 %	4 / 80 %	
Medicație antiaritmică în momentul cardioversiei (număr / procente)			
- AA prezent	24 / 63.2 %	1 / 20 %	p < 0.01
- AA absent	14 / 36.8 %	4 / 80 %	

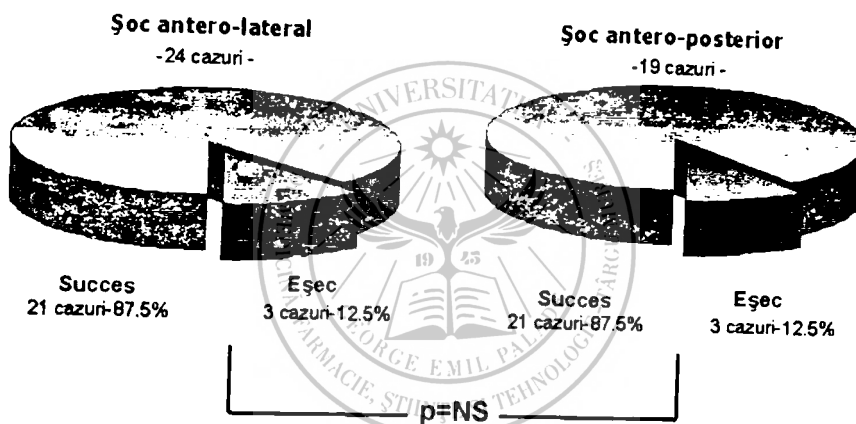


Figura 7. Rezultatele globale obținute în urma celor două modalități tehnice de conversie a fibrilației atriale prin șoc electric extern

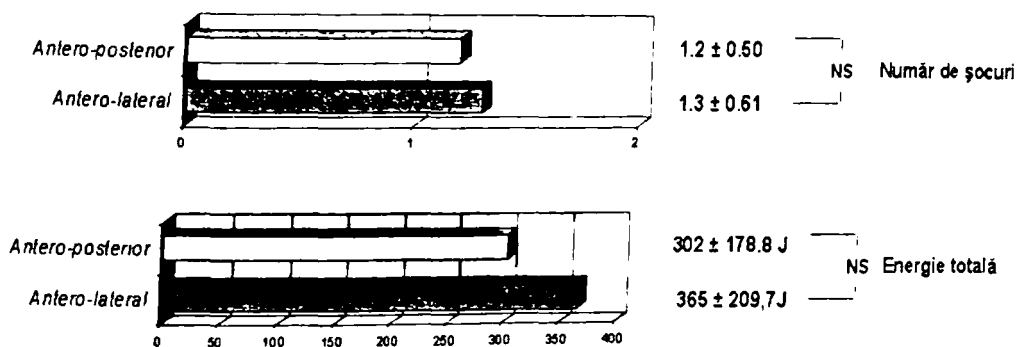


Figura 8. Caracteristicile tehnice ale șocului electric extern la cele două loturi luate în studiu

sinusal a fost obținut la 21 de pacienți, reprezentând 87.5 %, în timp ce din cei 19 pacienți cu defibrilare antero-laterală s-a obținut ritm sinusal la 17 (89.4 %), între cele două rezultate nefiind diferențe semnificative statistice.

De asemenea, nu au existat diferențe statistice semnificative între cele două loturi nici în ceea ce privește caracteristicile tehnice ale șocului electric, la lotul în care s-a efectuat conversie prin șoc electric extern antero-posterior aplicându-se 1.2 ± 0.50 șocuri, cu o energie medie de 302 ± 178.8 J, iar în lotul cu defibrilare antero-laterală aplicându-se 1.3 ± 0.61 șocuri cu o energie de 365 ± 209.7 J (Figura 8).

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Șocul electric extern reprezintă încă la ora actuală tehnica de elecție pentru conversia la ritm sinusal a fibrilației atriale persistente. Eficacitatea acestuia depinde însă de o serie de factori care țin atât de pacient cât și de tehnica utilizată, fiind estimată a fi situată în jurul a 90%; eșecul secundar (recidivă precoce a aritmiei) este în general mult mai frecvent decât eșecul primar.⁹

Dintre factorii care țin de pacient cei mai importanți sunt vechimea aritmiei, greutatea corporală și prezența patologiei pulmonare care condiționează impedența toracică.⁹ Durata prelungită a episodului de fibrilație atrială determină ea însăși modificări ale proprietăților electrofiziologice ale miocardului atrial, favorizând permanentizarea acesteia și crescând rata recidivelor precoce postconversie.¹⁵ Pornind de la aceste considerente se utilizează tot mai mult o terapie "hibridă" în care șocul electric extern să fie precedat de administrarea orală sau intravenoasă a unor medicamente antiaritmice, în scopul de a modifica "pattern-ul electric" al fibrilației atriale, favorizând astfel eficacitatea șocului electric și de a preveni recurențele precoce ale aritmiei.¹ Dimensiunea atriului stâng pare să influențeze mai degrabă stabilitatea ritmului sinusal postconversie decât rata imediată de succes.⁹

La lotul studiat doar vechimea episodului de fibrilație atrială și utilizarea înaintea cardioversiei a medicației antiaritmice au fost corelate semnificativ statistic cu succesul tentativei de cardioversie (Tabelul 2). De menționat însă că folosirea medicației antiaritmice nu a fost randomizată ci a ținut de preferințele medicului terapeut.

Dintre factorii tehnici, cei mai importanți sunt energia utilizată, forma undei de șoc, poziția și dimensiunea electrozilor de defibrilare. Succesul defibrilării depinde de densitatea curentului ce traversează mușchiul cardiac, pentru ca defibrilarea să fie reușită trebuind defibrilată o masă critică musculară.¹

Energia utilizată. Mai multe studii au examinat energia necesară pentru o cardioversie reușită. Astfel s-a constatat că se înregistrează succes la 50% din pacienții cu fibrilație atrială la care s-a aplicat 100 J și

75-85% din cei la care s-au utilizat 200 J. Este în general de preferat utilizarea unor energii mai mici pentru a evita deteriorarea miocardului și efectele hemodinamice ale acesteia. Majoritatea autorilor recomandă un șoc inițial de 200 J, cu creșterea progresivă a energiei până la 360-400 J în caz de insucces.^{6,9} Există însă și ipoteza că un șoc inițial de 360 J poate realiza o rată de succes superioară, permițând per global reducerea energiei folosite pentru obținerea ritmului sinusal.¹²

La studiul de față nu s-a respectat un protocol constant în ce privește selecționarea energiilor, ea depinzând de opțiunea medicului terapeut. În general s-a utilizat pentru început o energie mai redusă (200 J la un pacient de aproximativ 65 kg), ea fiind crescută apoi progresiv până la 360 J. La pacienții selectați, în scopul de a reduce numărul total de șocuri s-a recurs de la început la o energie de 360 J, deoarece s-a demonstrat că majoritatea pacienților la care se poate restabili ritmul sinusal răspunde la această energie.

Forma undei de șoc. Depinde de facilitățile defibrilatorului disponibil, la ora actuală fiind preferate șocurile bifazice, care la energie echivalentă sunt mai eficiente decât cele monofazice.^{6,11} Pentru studiul de față aparatul folosit (Lifepak 6) a permis administrarea exclusivă de șocuri monofazice.

Tipul electrozilor. În studiul lui Kerber și colab. impedența transtoracică măsurată a fost de 75 ohmi, în timp ce studiul Ewy realizat cu electrozi de metal cu pastă (nu cremă sau gel) aplicată între electrozi și piele, a măsurat o impedență, semnificativ mai mică, de 56 ohmi. Totuși, în diferite studii s-au obținut rezultate bune de conversie de 85% până la 96% cu electrozi preaplicabili. În ciuda avantajului aparent al utilizării padelelor metalice, tehnica aplicării electrozilor de metal are anumite dezavantaje: din cauza necesității unei impedențe cât mai scăzute între interfața electrodului și peretele toracic trebuie aplicat un agent de cuplare. Dacă gelul, crema sau pasta folosită este aplicată inadecvat curentul poate utiliza anumite căi de slabă rezistență care se formează, în loc să traverseze toracele devind de la inimă, conversia fiind astfel un eșec. De asemenea, utilizarea padelelor de metal le limitează oarecum poziționarea la cea antero-laterală cea antero-posterioară fiind mai incomodă, în timp ce padelele autoadezive se pot aplica ușor pe orice locație.²

Localizarea electrozilor. Poziția electrozilor de defibrilare condiționează fluxul de curent care va traversa atriile și implicit eficiența defibrilării. Au fost propuse variate poziții ale electrozilor de defibrilare cum ar fi apex-anterior (parasternal drept), apex-posterior (infrascapular drept) sau antero-posterior (parasternal-infrascapular drept sau stâng)⁶; în general, sa pare că utilizarea unui electrod posterior pare să determine o eficiență superioară.²

În studiul de față nu s-a pus în evidență diferențe semnificative între cele două poziții de plasare a electrozilor, atât în ce privește eficiența globală a cardioversiei, cât și în ce privește energia totală sau

numărul de șocuri folosite. Totuși este de menționat că, deși nu au existat diferențe semnificative în ce privește majoritatea caracteristicilor clinice ale pacienților din cele două loturi, selecția acestora nu a fost randomizată ci a ținut cont de preferințele medicului terapeut. Așa se explică probabil greutatea corporală semnificativ mai mare din grupul cu șoc antero-posterior, selecționat preferențial pentru această poziționare a electrozilor din cauza presupunerii unei impedențe toracice mai mare. Lărgirea acestui studiu pe un număr mai mare de pacienți, cu randomizarea selecției ar putea să ducă la definirea unor criterii care să permită selecționarea poziției optime de plasare a electrozilor de defibrilare.

Șocul electric extern rămâne încă cea mai eficientă metodă de conversie a fibrilației atriale la ritm sinusal. Vechimea redusă a episodului de fibrilație atrială și premedicația cu antiaritmice sunt criteriile clinice corelate semnificativ statistic cu o eficacitate mai mare a cardioversiei. Nu există diferențe semnificative în ce privește eficacitatea cardioversiei prin poziționarea antero-laterală a electrozilor și cea prin poziționare antero-posterioară. Decizia modului de realizare a defibrilării rămâne la latitudinea medicului, greutatea mai mare a pacientului fiind probabil situația în care poziționarea antero-posterioară a electrozilor ar fi mai favorabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. BORIANI G, BIFFI M, BRONZETTI G et al – *Antiarrhythmic drug administration before electrical cardioversion of atrial fibrillation: is it useful to prevent early arrhythmia recurrence?*, In: Cardiac Arrhythmias, Raviele A, editor, Milano, Springer Verlag, 1998, 45-50.
2. BOTTO GL, POLITI A, BONINI W et al – *External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements*, Heart 1999; 82:726-730.
3. CHUNG EK – *Atrial arrhythmias*, In: Principles of Cardiac Arrhythmias, Chung EK, editor, 4th ed Baltimore, Hong Kong, London, Sydney, Williams&Wilkins, 1988, 91-177.
4. DI PASQUALE G, PINELLI G, URBINATI S et al – *Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: when antiplatelet agents and when anticoagulants?*, In: Cardiac Arrhythmias, Raviele A, editor, Milano, Springer Verlag, 1998, 125-133.
5. GERSHLICK AH – *Treating the non-electrical risks of atrial fibrillation*, Eur Heart J, 1997, 18:C19-C26.
6. KERBER RE – *Trans thoracic cardioversion and defibrillation*, In: Cardiac Electrophysiology, From Cell to Bedside, Zipes DP, Jalife J, editors, 3rd ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 2000, 944-948.
7. KOPECKY SL, GERSH BJ, MCGOON MD – *The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades*, N Engl J Med, 1987, 317:669-674.
8. LEVY S – *Direct current cardioversion of established atrial fibrillation*, Clin Cardiol, 1992, 15:445-449.
9. LEVY S, BREITHARDT G, CAMPBELL RW et al – *Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management*, Eur Heart J, 1998, 19:1294-1320.
10. MANDEL WJ – *Should every patient with atrial fibrillation have the rhythm converted to sinus rhythm?*, Clin Cardiol, 1994, 17:1116-1120.
11. MITTAL S, AYATI S, STEIN KM et al – *Trans thoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks*, Circulation, 2000, 101:1282-1287.
12. PRYSTOWSKY EN – *Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions*, Am J Cardiol, 2000, 85:3D-11D.
13. PRYSTOWSKY EN, BENSON W, FUSTER V et al – *Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association*, Circulation, 1996, 93:1262-1277.
14. WALDO AL – *An approach to therapy of supraventricular tachyarrhythmias: an algorithm versus individualized therapy*, Clin Cardiol, 1994, 17:1121-1126.
15. WIJFFELS MC, KIRCHHOF CJ, DORLAND R et al – *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats*, Circulation, 1995, 92:1954-1968.

Sindromul mielodisplazic – impactul noii clasificări O.M.S. asupra factorilor de prognostic

G. Oltean, Smaranda Demian, I. Macarie, Marcela Căndea

Clasificarea OMS a sindromului mielodisplazic (SMD) include anemia refractară (AR) cu sau fără sideroblaști inelari (ARSI), AR cu exces de blaști (AREB), leucemia mielomonocitară cronică (LMMC), citopenia refractară cu displazie multilineară (CRDM), sindromul 5q- și SMD neclasificabil. AREB în transformare este trecut în grupa leucemiilor acute (LA). La 64 de pacienți cu SMD au fost studiați factorii prognostici, analizându-se incidența și gradul citopeniei, procentul de blaști în măduvă și sângele periferic, transformarea într-o LA și valorile LDH. Au fost întâlnite 22 AR, 5 ARSI, 25 AREB, 10 CRDM, 2 LMMC. Transformarea într-o LA s-a produs în 11 cazuri (17,18%). AR s-a transformat în AREB în 36,36% din cazuri după o evoluție de 3,5 ani, cu o supraviețuire ulterioară scurtă (sub 16 luni). Supraviețuirea este mai prelungită în AR și ARSI decât în AREB și CRDM. 47 de bolnavi (73,43%) au decedat prin infecții (53,19%) sau hemoragii (25,53%), mai frecvente la bolnavii peste 65 de ani. Valorile LDH, crescute în 60,93% din cazuri, nu au semnificație prognostică. Procentul de blaști din măduvă și transformarea în LA reprezintă cei mai importanți factori prognostici. Clasificarea OMS stabilește un cadru nosologic mai clar al SMD și o evidențiere mai obiectivă a factorilor de prognostic.

Cuvinte cheie: sindrom mielodisplazic, factori prognostici, citopenie, leucemie acută

WHO classification of MDS includes refractory anemia (RA), with or without ringed sideroblasts (RARS), RA with excess blasts (RAEB), chronic myelomonocytic leukemia (CMML), refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD), 5q- syndrome, and unclassifiable MDS. RAEB in transformation (RAEB-t) is now considered as leukemia. On 64 primary MDS we studied the prognostic factors by analyzing incidence and degree of cytopenias, percentage of bone marrow and blood blasts, disease progression to acute leukemia (AL), and LDH values. There were 22 RA, 5 RARS, 25 RAEB, 10 RCMD, and 2 CMML. Transformation into AL developed in 11 (17,18%) cases. Transition of RA to RAEB occurred in 36,36% of cases after a median of 3.5 years, with a short subsequent survival (< 16 months). The survival was longer in RA and RARS than in RAEB and RCMD. 47 patients (73.43%) died because of infections (53.19%) or hemorrhage (25.53%), more frequent in patients aged > 65 years. LDH values were increased in 60.93% of cases, but without prognostic significance. The proportion of blasts in bone marrow and the transformation into AL are the most important prognostic factors. The new WHO classification offers a better understanding of MDS subtypes characteristics and of prognostic factors value.

Keys words: myelodysplastic syndrome, prognostic factors, cytopenia, acute leukemia

Sindromul mielodisplazic (SMD) reprezintă un grup de afecțiuni hematologice caracterizate prin hematopoieză clonală ineficientă și tendință de transformare într-o leucemie acută (LA).^{1,4} Este prezentă o citopenie periferică uni-sau multilineară și o măduvă osoasă normo- sau hiperplazică. Variantele anomalii citogenetice existente în SMD sunt răspunzătoare de producerea unui fenomen paradoxal: o proliferare neoplazică clonală și o distrucție celulară crescută (ca urmare a afectării procesului de apoptozis).^{17,19} Acest grup de afecțiuni este totodată foarte dificil de tratat.^{10,20}

În SMD sunt încadrate, conform clasificării FAB¹⁸, anemia refractară (AR), AR cu sideroblaști inelari (ARSI), AR cu exces de blaști (AREB), AREB în transformare (AREB-t) și leucemia mielomonocitară cronică (LMMC). Caracteristicile componentelor SMD sunt prezentate în tabelul I.¹³

După cum se observă, această clasificare nu include aspecte citogenetice și imunofenotipice.

Recent, sistematizarea SMD a fost modificată (Tabelul II). Noua clasificare (OMS) a acestor afecțiuni nu mai include AREB-t, acest subgrup fiind trecut în categoria leucemiilor acute (considerându-se că pentru diagnosticul acestora este suficient un procent de 20% blaști în măduva osoasă).¹⁵ De asemenea, LMMC este plasată (alături de leucemia mielomonocitară juvenilă și de leucemia mieloidă cronică atipică) în grupul SMD/ SMP (sindrom mieloproliferativ). Dacă cifra leucocitelor în sângele periferic este sub 12000/mm³ diagnosticul se va orienta înspre un SMD, iar cifre mai mari sugerează existența unui SMP cronic. Au fost conturate și tipuri noi de SMD: citopenia refractară cu displazii multiple (CRDM sau RCMD = "refractory cytopenia with multiple dysplasia"), anomalia cromosomală 5q- și un grup de SMD neclasificabile. În practică poate fi întâlnit și un important grup de SMD particulare, așa cum sunt cele apărute la copii, formele cu aspect hipocelular sau cu mielofibroză medulară sau SMD apărute în legătură cu anumite tratamente ("therapy-related") toxice (citostatice).

Tabelul I. SMD – Clasificarea FAB (SP = sânge periferic; MO = măduvă osoasă; SV = supraviețuire; LA = leucemie acută)

	Cazuri (%)	Blaști SP (%)	Blaști MO. (%)	Siderobl. inelari (%)	Corpi Auer	Monocit (/mm ³)	Evoluție LA (%)	SV medie
AR	30	≤ 1	≤ 5	< 15	-	< 1000	12	50
ARSI	5-10	≤ 1	≤ 5	> 15	-	< 1000	8	51
AREB	15-20	< 5	5 - 20	< 15	-	< 1000	44	11
AREB-t	10	> 5	20 - 30	< 15	-	< 1000	60	5
LMMC	<10	< 5	≤ 20	< 15	-	> 1000	14	11

Tabelul II. SMD – Clasificarea OMS (AR = anemie refractară; SMD = sindrom mielodisplazic; SMP = sindrom mieloproliferativ; CRDM = citopenie refractară cu displazie multiplă)

1. Anemia refractară	menționate în grupul SMD
- cu sideroblaști inelari	
- fără sideroblaști inelari	
2. AR cu exces de blaști	SMD < 12000/mm ³ > SMP
3. Sindromul mielodisplazic/mieloproliferativ (SMD / SMP)	
- leucemia mielomonocitară cronică	
- leucemia mielodidă cronică atipică	
- leucemia mielomonocitară juvenilă	
4. Noi subtipuri :	SMD < 12000/mm ³ > SMP
• CRDM (RCMD - "refractory cytopenia with multiple dysplasia")	
• Sindromul 5q-	
• u-MDS ("unclassifiable MDS")	
5. Alte subtipuri de SMD	SMD < 12000/mm ³ > SMP
• SMD la copii	
• SMD hipocelulare	
• SMD cu mielofibroză	
• SMD în legătură cu anumite tratamente ("therapy-related")	

MATERIAL și METODĂ

Au fost studiați un număr de 64 de bolnavi cu SMD, diagnosticați și tratați în cadrul Compartimentului de Hematologie al Clinicii Medicale 1 din Târgu-Mureș. Studiul a fost efectuat retrospectiv și a luat în considerare numai cazurile care s-au putut încadra în noua clasificare OMS a SMD (Tabelul III). Majoritatea bolnavilor prezentau fie o AR (34,37%), fie o AREB (39,06%). Un număr de 10 cazuri (15,62%) au îndeplinit criteriile de încadrare în noua entitate CRDM.

Tabel III. Lotul de bolnavi studiați (n = 64) (AR = anemie refractară; ARSI = anemie refractară cu sideroblaști inelari; AREB = anemie refractară cu exces de blaști; CRDM = citopenie refractară cu displazie multiplă; LMMC = leucemie mielomonocitară cronică)

Subtipuri SMD	Nr.	%
AR	22	(34,37%)
ARSI	5	(7,81%)
AREB	25	(39,06%)
CRDM	10	(15,62%)
LMMC	2	(3,12%)

Au fost analizați următorii parametri:

- incidența și gradul citopeniei
- procentul de blaști (SP și MO)
- transformarea într-o LA
- tranziția bolii
- valorile LDH
- cauzele decesului
- supraviețuirea

REZULTATE

Studiind aspectul sângelui periferic prin prisma procentului de blaști (Tabelul IV) am constatat că în majoritatea cazurilor (57,81%) SMD evoluează cu mai puțin de 2% blaști în sângele periferic. De asemenea, citopenia este o constantă în majoritatea cazurilor de SMD studiate de noi (Tabelul V). Anemia este prezentă practic în toate cazurile, iar neutropenia și trombocitopenia în peste jumătate din cazuri.

Tabelul IV. Aspectul SP în SMD (N = 64)

Blaști în SP	Nr	(%)
< 2%	37	57,81
2 - 5%	27	42,18

Tabelul V. Gradul citopeniei în SMD

Citopenia	Nr	%
anemie	64	100
neutropenie	36	56,25
trombocitopenie	26	40,62

Infiltarea cu blaști a măduvei osoase este redată în tabelul VI. În majoritatea cazurilor (54,68%) procentul de blaști la acest nivel este sub 5%. Se observă că procentul de blaști din măduva osoasă se corelează cu scorul prognostic (IPSS), ceea ce se traduce și printr-un factor cu importantă valoare prognostică.

Tabelul VI. Aspectul măduvei osoase în SMD (N = 64)
MO = măduva osoasă; IPSS – International Prognostic Scoring System

Blaști M.O.	Scor IPSS	N	%
< 5%	0	35	54,68
5 – 10%	0,5	18	28,12
11 – 20%	1,5	11	17,18

După cum reiese din tabelul VII, măduva osoasă are cel mai adesea (76,56% din cazuri) un aspect hiper celular, dar hematopoieza este una inefficientă, ceea ce explică citopenia periferică. Într-un număr redus de cazuri măduva este hipocelulară sau chiar cu un anumit grad de fibroză, cazuri care au, de regulă, o evoluție mai severă.

Tabelul VII. Aspectul celularității măduvei osoase în SMD

Cellularitate	Nr	%
hipercelularitate	49	76,56
hipocelularitate	10	15,62
fibroză	5	7,81

În evoluție, SMD pot evolua înspre o leucemie acută, într-un procent variabil în funcție de tipul de SMD și de procentul de blaști din sângele periferic și din măduva osoasă. După cum reiese din tabelul VIII, în cazuistica noastră am înregistrat un număr de 11 cazuri (17,18%) de SMD transformate într-o leucemie acută secundară terminală. Cel mai adesea, această transformare se produce în AREB (32%). Trebuie totodată menționat că după o evoluție de 3,5 ani, 8 din cele 22 de cazuri (36,36%) de AR s-au transformat în AREB, la rândul lor cu posibilitatea evoluției înspre o leucemie acută.

Tabelul VIII. Transformarea SMD în LA. SMD = sindrom mielodisplazic; LA = leucemie acută; AREB = anemie refractară cu exces de blaști; CRDM = citopenie refractară cu displazie multiplă; LMMC = leucemie mielomonocitară cronică

Tipul SMD	Nr.	%
AREB (n = 25)	8	32
CRDM (n = 10)	2	20
LMMC (n = 2)	1	50
Total	11	17,18

Studiind supraviețuirea bolnavilor cu SMD din lotul studiat, am constatat o supraviețuire medie generală de 86 de luni (Tabelul IX). Această supraviețuire este diferită în funcție de tipul de SMD, fiind cea mai lungă în ARSI (96 luni) și cu durata cea mai scurtă în AREB (18 luni).

Valori crescute ale LDH serice peste 500 UI/L au fost întâlnite în 39 de cazuri de SMD (60,93%), dar nu au avut semnificație prognostică din punctul de vedere al supraviețuirii bolnavilor ($p > 0,05$).

Decesul bolnavilor cu SMD se produce fie prin complicații secundare citopeniei, îndeosebi prin infecții sau hemoragii, sau ca urmare a transformării bolii într-o leucemie acută (Tabelul X). Decesele apar mult mai frecvent la bolnavii în vârstă de peste 65 de ani, într-o proporție semnificativă statistic ($p < 0,001$).

Tabelul IX. Supraviețuirea bolnavilor cu SMD
AR = anemie refractară; ARSI = anemie refractară cu sideroblaști inelari; AREB = anemie refractară cu exces de blaști; CRDM = citopenie refractară cu displazie multiplă

Parametrul	Supraviețuire (luni)
Supraviețuire medie	86
AR	85
ARSI	96
CRDM	39
AREB	18

Tabelul X. SMD – Cauze de deces

Cauza	Nr	%
Leucemie acută	10	21,27
Infecții	25	53,19
Hemoragii	12	25,53
Vârsta < 65 ani	15	31,91
Vârsta > 65 ani	32	68,08
Total	47	73,43

$p < 0,001$

DISCUȚII

SMD reprezintă afecțiuni al căror cadru nosologic a suferit variate modificări de-a lungul anilor. Sistematizarea FAB a fost utilizată multă vreme, dar neajunsurile ei, accentuate în ultimii ani, constau în lipsa evidențierii aspectelor citogenetice și fenotipice, aspecte care au fost cuprinse într-un sistem de calculare a scorului de prognostic.¹¹ Clasificarea OMS înlătură lipsurile menționate, plasează AREB-t în rândul LA și LMMC în cadrul grupului SMD/SMP și delimitează noi subtipuri de SMD. La rândul său, clasificarea OMS prezintă neajunsul unor factori clinici și prognostici cu utilitate practică. În conformitate cu această clasificare în grupul de SMD studiat de noi am diagnosticat 10 bolnavi (15,62%) cu citopenie refractară cu displazii multiple. Cel mai adesea^{8,16}, măduva osoasă are un aspect hiper celular; formele cu măduvă hipocelulară sau cu fibroză a acesteia sunt mult mai rare (15,62% și respectiv 7,81% în lotul nostru).

Sistemul de Scor Prognostic Internațional (IPSS – International Prognostic Scoring System) se bucură de un accept larg internațional și ia în considerare procentul de blaști din măduvă, modificările cariotipului și gradul citopeniei.^{2,3} IPSS poate grupa SMD în grupe cu risc scăzut, intermediar și crescut.⁶ Majoritatea SMD evoluează cu un procent redus de blaști în sângele periferic și în măduva osoasă. Acest aspect, constatat și la bolnavii studiați de noi, este mai pregnant în cazul clasificării OMS în care nu se mai regăsește AREB-t și poate explica rata mai crescută de supraviețuirii prelungite. Rata de transformare a unui SMD într-o LA este diferită de la un subtip la altul. În studiul nostru LA a fost constatată la 11 bolnavi (17,18%), cu o incidență mai crescută a acestei transformări în AREB. Evoluția unui SMD este, de regulă, una progresivă, în forme mai agresive.¹² Am constatat că 36,36% din cazurile de AR s-au transformat într-o AREB după o evoluție medie de 3,5 ani de zile. Acest model de evoluție și transformarea posibilă într-o LA are ca substrat morfologic variată

modificări genetice și susține concepția actuală conform căreia SMD și LA reprezintă două etape succesive al unui și aceluiași proces.

Procentul de blasti din sângele periferic și din măduva osoasă reprezintă importanți factori de prognostic care influențează supraviețuirea bolnavilor.²⁰ Astfel, și la bolnavii noști, supraviețuirea medie este semnificativ mai redusă în AREB (18 luni) și în CRDM (39 luni) decât în anemia refractară cu sau fără sideroblasti (peste 85 de luni). De asemenea, supraviețuirea este semnificativ mai redusă la bolnavii în vârstă. Mortalitatea prin infecții, hemoragii sau ca urmare a transformării într-o LA în cazurile studiate de noi este semnificativ mai crescută la bolnavii în vârstă de peste 65 de ani comparativ cu bolnavii mai tineri ($p < 0.001$) (Tabelul X). Datele sunt concordante cu studiile publicate în literatura de specialitate.^{10,14} SMD secundare au o rată mai mare de transformare într-o LA și o supraviețuire mai scurtă.⁵

CONCLUZII

1. Procentul de blasti din măduva osoasă și transformarea în LA reprezintă cei mai importanți factori prognostici în SMD

2. Diferențele în supraviețuirea bolnavilor sunt date îndeosebi de rata diferită de transformare într-o LA

3. Noua clasificare OMS a SMD stabilește un cadru nosologic mai clar al acestuia și o evidențiere mai obiectivă a factorilor de prognostic

BIBLIOGRAFIE

1. ALESSANDRINO EP, AMADORI S, CAZZOLA M et al – *Myelodysplastic syndromes: recent advances*, Haematologica, 2001, 86:1124-1157.
2. AUL C, GATTERMANN N, HEYLLA A et al – *Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposal for an improved scoring system*, Leukemia, 1992, 6:52-59.
3. BALDUINI CL, GUARONE R, PECCI A et al – *International prognostic scoring system and other prognostic system for myelodysplastic syndromes*, Blood, 1997, 90:4232-4234.
4. CHESON BD, BENNETT JM, KANTARJIAN H et al – *Report of an international working group to standardise response criteria for myelodysplastic syndromes*, Blood, 2000, 96:3671-3674.
5. ESTEY EH – *Prognosis and therapy of secondary myelodysplastic syndromes*, Haematologica, 1998, 83:543-549.
6. GREENBERG P, COX C, LE BEAU MM et al – *International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*, Blood, 1997, 89:2079-2088.
7. HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOLD J et al – *World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting – Airline House, Virginia, November 1997*, J Clin Oncol, 1999, 17:3835-3849.
8. KOUIDES PA, BENNETT JM – *Morphology and classification of myelodysplastic syndromes*, Haematol Oncol Clin North Am, 1992, 6:485-499.
9. MAES B, MEEUS P, MICHAUX L et al – *Application of the international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*, Ann Oncol, 1991, 10:825-829.
10. MOREL P, DECLERCQ C, HEBBAR M et al – *Prognostic factors in myelodysplastic syndromes: Critical analysis of the impact of age and gender and failure to identify a very-low-risk group using standard mortality ratio techniques*, Br J Haematol, 1996, 94:116-119.
11. MOREL P, HEBBAR M, LAI JL et al – *Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: A report on 408 cases*, Leukemia, 1993, 7:1315-1325.
12. OLTEAN G, S DEMIAN, I MACARIE – *Clinical and biological prognostic factors in myelodysplastic syndromes*, The Haematology Journal, 2001, 1:131.
13. ROSATI S, MICK R, XU F et al – *Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterisation of an "unclassifiable" myelodysplastic syndrome*, Leukemia, 1996, 10:20-26.
14. SABA HI – *Myelodysplastic syndromes in the Elderly*, Cancer Control, JMCC, 2001, 8:79-102.
15. TAGAGI S, TANAKA O, ORIGASA H et al – *Prognostic significance of magnetic resonance imaging of femoral marrow in patients with myelodysplastic syndromes*, J Clin Oncol, 1999, 17:277-285.
16. TUZUNER N, COX C, ROWE JM et al – *Hypocellular myelodysplastic syndrome*, Br J Haematol, 1995, 91:612-617.
17. VAN DE LOOSDRECHT AA, VALLENGA E – *Myelodysplasia and apoptosis: new insights into ineffective erythropoiesis*, Med Oncol, 2000, 17:16-21.
18. VERHOEF GE, PITTALUGA S, DE WOLF-PEETERS et al – *FAB classification of myelodysplastic syndromes: merits and controversies*, Ann Hematol, 1995, 71:3-11.
19. VALLESPI T, IMBERT M, MECUCCI C et al – *Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndromes*, Haematologica, 1998, 83:258-275.
20. WAITTEL E, DE BOTTON S, LAI JL et al – *Long-term follow-up of de novo myelodysplastic treated with intensive chemotherapy: incidence of longterm survivors and outcome of partial responders*, Br J Haematol, 1997, 98:983-991.

Aspecte clinice, scintigrafice, ecografice și citologice în tiroidite

Ionela Pașcanu¹, Anisie Năsălean², Angela Borda³, I Gh Totoianu⁴

Obiectivul studiului nostru este analiza unor aspecte diagnostice clinice, imagistice și citologice ale tiroiditelor, în scopul ierarhizării metodelor de diagnostic în tiroidite. Cercetarea este retrospectivă și cuprinde două grupuri de pacienți. Primul grup alcătuit din 37 de bolnavi, tiroidectomiști, cu diagnosticul antomopatologic de tiroidită. Cel de-al doilea grup cuprinde 30 de cazuri cu diagnosticul histopatologic de gușă nodulară. Nici un criteriu clinic analizat nu a fost specific tiroiditelor. Tiroiditele autoimune pot mima scintigrafic orice anomalie tiroidiană. Ecografia tiroidiană reprezintă o metodă simplă și eficientă care poate fi folosită în diagnosticul tiroiditelor: caracterul hipoeogen difuz sau focal reprezintă un criteriu de diagnostic cu specificitate și valoare predictivă pozitivă ridicată. Examenul citologic, metoda cu cea mai mare acuratețe, este obligatoriu în toate cazurile în care există suspiciunea asocierii unui proces malign, patologiei de tip inflamator tiroidian. Cuvinte cheie: tiroidite, scintigrafie, ecografie, examen citologic

The purpose of our study was to compare some of the clinical aspects with scintigraphic findings, ultrasonography and cytology exam in the diagnosis of thyroiditis. In this retrospective chart review we compare two groups of patients. First group, with 38 patients, has final surgical report of thyroiditis and the second group also with surgical removed of the thyroid has a diagnosis of multinodular goiter. The results suggest that none of the clinical aspects was specific for thyroiditis. Scintigraphic findings in thyroiditis are highly variable and can mimic any thyroid abnormality. Sonographic pattern of diffusely or focal hypoeogenic gland may represent a useful tool in the diagnostic evaluation of thyroiditis. The most accurate method was fine-needle aspiration, which is necessary especially when malignancy is suspected.

Key words: thyroiditis, scintigraphy, ultrasound, cytology

Tiroiditele, afecțiuni care afectează în special femeile, se clasifică în: 1. tiroiditele de cauză autoimună sau quasi-autoimună; 2. formele virale sau postvirale (tiroidita subacută); 3. tiroiditele infecțioase, bacteriene sau fungice; 4. tiroidita Riedel; 5. tiroiditele de alte cauze incluzând cele post iradiere sau granulomatoase (de exemplu sarcoidoza).⁶

Tiroiditele autoimune alături de distrucțiile iatrogene (chirurgicale sau prin radioiodoterapie) sunt cauza cea mai frecventă de hipotiroidie a adultului în zonele fără deficit iodat.¹²

În funcție de etiologia lor, tiroiditele au anumite trăsături scintigrafice, ultrasonografice, bio-chimice și citologice cu ajutorul cărora este posibilă susținerea diagnosticului pozitiv.

Obiectivul studiul nostru este analiza unor aspecte diagnostice clinice, imagistice și citologice ale tiroiditelor, în scopul ierarhizării metodelor de diagnostic în tiroidite.

MATERIAL ȘI METODĂ

Cercetarea este retrospectivă și cuprinde două grupuri de pacienți. Primul grup alcătuit din 37 de bolnavi, tiroidectomiști, la care am avut disponibil diagnosticul antomopatologic de tiroidită. Cel de-al doilea grup a fost reprezentat de 30 de cazuri cu diagnosticul histopatologic de gușă nodulară. Toate cazurile au fost revizuite, înregistrându-se din documentele medicale disponibile următoarele date:

- aspectul palpatoric, prezența nodulilor, a fenomenelor compresive și adenopatiilor satelite,
- dozarea anticorpilor anti-peroxidază tiroidiană (anticorpii anti TPO),
- aspectul scintigrafiei tiroidiene și valorile captării cu I¹³¹.

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

²Clinica de Endocrinologie Târgu-Mureș

³Disciplina de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

⁴Clinica de Endocrinologie, Facultatea de Medicină, Sibiu
Adresă pentru corespondență: Pașcanu Ionela, Disciplina de Genetică, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu nr. 38, Târgu-Mureș, 540139, email: iopascanu@home.ro

-ecografia tiroidiană,
-puncția biopsie cu ac fin și examenul citologic consecutiv.

Dozarea anticorpilor anti-peroxidază s-a efectuat cu metode imunoenzimatiche ultrasensibile, titrul anticorpilor fiind considerat negativ sub 50 UI, moderat crescut între 50-1000 UI și mult crescut peste 1000 UI.

Puncția tiroidiană s-a efectuat cu un ac de 27G, la care s-a atașează o port seringă. Lamele etalate au fost fixate în alcool 96% și colorate cu hematoxilina-eozină. Eșantionul a fost considerat adecvat interpretării dacă conținea cel puțin 5-6 insule formate din aproximativ 10-15 celule foliculare.

Analiza statistică s-a făcut cu programul GraphPad InStat varianta demo.

REZULTATE

În primul grup au fost încadrate 35 de femei și doi bărbați iar în cel de-al doilea 26 de femei și 4 bărbați. Vârsta medie a primului grup este 47 ± 11 ani, iar al celui de-al doilea de 48 ± 9 ani.

Examenul morfopatologic a pus în evidență următoarele tipuri de diagnostic în grupul I:

-24 de cazuri au avut diagnosticul de tiroidită autoimună (boala Hashimoto), dintre acestea, 2 s-au asociat cu un adenom folicular iar alte trei au prezentat asocieri cu diferite carcinoame tiroidiene: două papilare și un carcinom varianta foliculară, cu celule Hürthle.

-9 cazuri au fost diagnosticate cu boală Basedow, două dintre acestea având încă un diagnostic anatomo-patologic: carcinom papilar, varianta foliculară și respectiv adenom folicular.

-4 cazuri au avut diagnosticul de tiroidită subacută.

Grupul II a fost reprezentat în totalitate de guși nodulare la examenul anatomopatologic, nefiind descrisă nici o asociere a unei alte entități patologice.

Toți pacienții intrați în studiu prezentau la examenul palpatoric hipertrofia glandei tiroide sub formă difuză sau nodulară. Repartiția pacienților în funcție de prezența și numărul de noduli evidențiați palpatoric și ecografic, la cele două grupe a fost reprezentată în tabelul I.

Tabelul I. Comparatie între palpare și ultrasonografie în identificarea nodulilor tiroidieni

	Noduli unici	Noduli multipli	Guși difuze	Total
Palpare				
Tiroidite	10	20	7	37
Guși nodulare	13	17	0	30
Ecografie				
Tiroidite	11	5	21	37
Guși nodulare	11	0	19	30

Nouă cazuri din gupul celor cu tiroidite au prezentat fenomene compresive și 6 aveau adenopatii latero-cervicale. În grupul gușilor nodulare 7 cazuri aveau fenomene compresive și două, adenopatii latero-cervicale.

Scintigrafia tiroidiană, a evidențiat următoarele aspecte: în grupul I, al tiroiditelor, cei 11 noduli unici au fost: 4 hipofuncționali, 2 nefuncționali și 7 izofuncționali. În schimb la grupul gușilor nodulare, nodulii unici au fost: 3 hipocaptanți, 3 necaptanți, 2 hipercaptanți și 5 izocaptanți.

Gușile cu noduli multipli și cele difuze (în număr de 26) din grupul tiroiditelor au prezentat o distribuție omogenă a traserului în 11 cazuri, 4 cazuri, care corespund tiroiditelor subacute, au avut o captare atât de scăzută încât nu a fost posibilă efectuarea scintigrafiei, iar restul de 11 au avut o distribuție heterogenă. Acest aspect heterogen, descris în literatură¹⁴ ca fiind caracteristic tiroiditelor autoimune, a fost prezent și la 6 din gușile nodulare, restul de 13 având o distribuție a traserului omogenă. Astfel nici un aspect scintigrafic nu s-a corelat pozitiv cu diagnosticul de tiroidită autoimună în studiul nostru. Nu s-au găsit diferențe semnificative între valorile radioiodocaptării la cele două grupuri de studiu.

În ceea ce privește ecografia tiroidiană la cazurile studiate, am analizat numai aspectele legate de numărul nodulilor (Tabelul I) și de gradul ecogenității lor sau al glandei în ansamblu. Am analizat prezența caracterului hipoeogen ca un criteriu de diagnostic pentru tiroiditele autoimune. În lotul cu pacienți tiroidectomizați, care au avut diagnosticul anatomo-patologic de tiroidită, caracterul hipoeogen prezent la nivelul nodulilor și/sau glandei în ansamblu a fost regăsit la 24 de cazuri; restul de 13 au fost fie noduli mixti (9), fie izoeogeni (4). La lotul cu guși nodulare caracterul hipoeogen la nivelul nodulilor a fost evidențiat numai la 3 cazuri, restul nodulilor fiind mixti (15), izoeogeni (6), 2 hipoeogeni și 4 hiperecogeni.

Unul din criteriile de diagnostic pentru tiroiditele autoimune este prezența anticorpilor antiperoxidază tiroidiană în titru crescut. Din cele 37 de cazuri de tiroidite, numai 24 (15 cazuri de tiroidită autoimună și 9 cazuri de boală Basedow) aveau determinată analiza anticorpilor anti TPO: 14 cazuri au avut un titru crescut (4 moderat crescut și 10 mult crescut) și 10 cazuri au avut un titru sub 50 de UI (7 cazuri de boală Basedow și 3 cazuri de boală Hashimoto). În grupul pacienților cu guși nodulare, din cei 28 care aveau determinat acest titru numai 2 prezentau valori moderat crescute, restul aveau valori scăzute.

Examenul citologic obținut prin puncție biopsie cu ac fin pune în evidență pentru primul grup de studiu următoarele tipuri de diagnostic:

- Benigne (guși nodulare, chiste): 5,
- Benigne cu aspect inflamator: 20,
- maligne: 3,
- leziuni microfoliculare: 8,
- inadevate: 1.

La grupul pacienților cu guși nodulare, rezultatele citologiei au fost:

- benigne: 24
- benigne cu aspect inflamator: 1
- leziuni microfoliculare: 4
- inadevate: 1

Prezentăm sub formă de tabel, sensibilitatea, specificitatea și valoare predictiv pozitivă și respectiv negativă pentru fiecare din următoarele criterii de diagnostic pozitiv pentru tiroidite: aspectul ultrasonografic hipoeogen focal sau difuz al glandei tiroide, titrul anticorpilor antiperoxidază moderat sau mult crescut, citologie de tip benign cu aspect infamator, de tip tiroidită. (Tabelul II).

Tabelul II. Determinarea acurateții diagnosticului citologic, ultrasonografic și umoral în tiroidite

	Aspect hipoeogen	Anticorpi anti TPO crescuți	Citologie de tip „tiroidită”
Sensibilitate	64,86%	58,33%	66,66%
Specificitate	90%	92,85%	96,55%
Valoare predictiv pozitivă	88,88%	87,5%	95,23%
Valoare predictiv negativă	67,5%	72,22%	73,68%

La prelucrarea datelor obținute la examenul citologic s-au exclus cazurile inadecvate, cele maligne, care de altfel s-au confirmat histopatologic și 3 dintre leziunile microfoliculare care de asemenea s-au dovedit a fi adenome microfoliculare la examenul anatomopatologic.

DISCUȚII

Atât studiul nostru cât și studii din literatură¹⁵ dovedesc lipsa de sensibilitate și specificitate a scintigrafiei în diagnosticul bolilor tiroidiene autoimune. Yarman et al¹⁵ compară rezultatele scintigrafice cu cele ultrasonografice la 48 de pacienți cu tiroidită Hashimoto și ajunge la concluzia că această boală autoimună poate mima scintigrafic orice anomalie tiroidiană. În studiul nostru nu s-au găsit diferențe statistice semnificative între un anumit aspect scintigrafic și diagnosticul final de tiroidită. Explicația ar putea fi legată de numărul relativ crescut de noduli unici care au avut diagnosticul anatomopatologic de tiroidită, la care procesul infiltrativ a fost de tip focal. Prezența unor valori crescute ale iodocaptării la 24 și 48 de ore, descrise în literatură^{6,14} în tiroiditele autoimune s-a regăsit în studiul nostru, dar nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri.

Singurul aspect care trebuie menționat în legătură cu scintigrafia este cel din tiroiditele subacută, la care absența captării face parte din criteriile de diagnostic. Captarea traserului de tip heterogen, cu mici zone hipohipercaptante, identificat în hipertrofiile difuze din tiroidite se datorează aspectului pseudonodular care apare frecvent în formele hipertrofice ale tiroiditei cronice.⁵

Caracterul hipoeogen extins sau localizat care apare în tiroiditele autoimune se corelează cu gradul infiltratului limfocitar și deci cu gradul de distrucție al glandei tiroide.^{42,41} În studiul nostru, hipoeogenitatea

s-a corelat pozitiv cu diagnosticul de tiroidită, așa cum arată analiza tabelului de contingență (testul Fisher, $p < 0.0001$).

Titru crescut al anticorpilor antiperoxidază tiroidiană s-a corelat de asemenea pozitiv cu diagnosticul de tiroidită autoimună ($p < 0.0001$). Cazurile care au prezentat un titru scăzut de anticorpi se încadrau la diagnosticul anatomopatologic de boală Basedow. Așa cum arată și datele din literatură^{29,12}, în această boală cu determinism autoimun, prevalența anticorpilor antitiroidieni pozitivi este mai scăzută decât în tiroidita Hashimoto.¹³

Examenul citologic a pus diagnosticul corect în 20 de cazuri (54,05%). Am exclus din studiu cazurile care au prezentat o leziune asociată: cele 3 carcinoame papilare și 1 carcinom folicular varianta cu celule Hurthle. În 3 din aceste cazuri, diagnosticul citologic a fost malign sau suspect de malignitate. Un caz de boală Basedow a prezentat un focar de carcinom papilar care nu s-a evidențiat citologic din cauza localizării, același caz având de altfel și anticorpii antiTPO negativi. Acesta constatare dovedește suprapunerea frecventă a carcinomelor diferențiate patologiei autoimune tiroidiene.³⁴

Frotiurile citologice încadrate la tiroidite au prezentat aspectul caracteristic bogat în limfocite și macrofage, coloid în cantitate scăzută și celule epiteliale care pot prezenta modificări de tip celule Hurthle.^{1,19}

Cel mai frecvent rezultat citologic fals negativ în grupul bolnavilor cu tiroidite a fost cel de leziune foliculară suspectă de malignitate. În acest tip de leziune, citologia nu poate exclude prezența unui carcinom folicular.^{1,10} Prezența celulelor foliculare hiperplazice sau a celulelor Hurthle în cantitate mai mare pe frotiurile cazurilor de tiroidite, precum și numărul mai redus de limfocite în cazul unui proces incipient, a determinat încadrarea acestor aspirate la categoria celor suspecte. Așa cum precizează și MacDonald et al⁸, în cazul suspiciunii unui proces autoimun este necesară asigurarea unui frotiu adecvat interpretării, cu atât mai mult cu cât foarte frecvent apar leziuni asociate.

În perspectivă avem în vedere completarea prezentei cercetări prin introducerea în calculul statistic a datelor legate de funcția tiroidiană, în vederea corelării acestora cu prezența anticorpilor antitiroidieni și cu gradul hipoeogenității.

CONCLUZII

1. Diagnosticul pozitiv al tiroiditelor ținând cont numai de criteriile clinice este foarte dificil, diferențierea de gușile nodulare simple nefiind posibilă decât rare ori.

2. Valorile radioiodocaptării și datele furnizate de scintigrafia tiroidiană nu oferă informații suplimentare în cazul suspiciunii unui proces de tip tiroidită, cu excepția tiroiditei subacute.

3. Ecografia tiroidiană reprezintă o metodă simplă și eficientă care poate fi folosită în diagnosticul

tiroiditelor: caracterul hipoeogen difuz sau focal reprezintă un criteriu de diagnostic cu specificitate și valoare predictivă pozitivă ridicată.

4. Titrul anticorpilor antiperoxidază tiroidiană se corelează pozitiv cu diagnosticul de tiroidită autoimună.

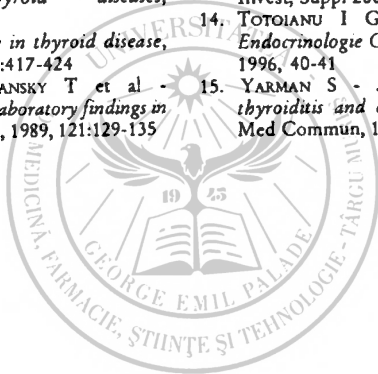
5. Examenul citologic s-a dovedit a avea cea mai mare acuratețe în diagnosticul tiroiditelor.

6. Puncția biopsie cu ac fin, fără a fi necesară în toate cazurile de tiroidite poate aduce date suplimentare, mai ales în cazul în care anticorpii anti TPO sunt negativi.

7. Examenul citologic este obligatoriu în toate cazurile în care există suspiciunea asocierii unui proces malign, patologiei de tip inflamator tiroidian.

BIBLIOGRAFIE

1. BAKHOS R, SELVAGGI SM, DEJONG S et al - *Fine-needle aspiration of the thyroid; rate and causes of cytopathologic discordance*, Diagn Cytopathol, 2000, 23:233-237
2. CHARDES T, CHAPAL N, BRESSON D et al - *The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases*, Immunogenetics, 2002, 54:141-1457
3. COLLINS J, GOUGH S - *Autoimmunity in thyroid disease*, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29:417-424
4. GUTEKUNST R, HAUFERMAN W, MANSKY T et al - *Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis*, Acta Endocrinol, 1989, 121:129-135
5. INTENZO CM, CAPUZZI DM, JABBOUR S et al - *Scintigraphic features of autoimmune thyroiditis*, Radiographics, 2001, 21:957-964
6. LARSEN PR, DAVIES FT, SCHLUMBERGER MJ - *Thyroid*, in: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S. (eds) - *Williams Textbook of Endocrinology* WB Saunders, 2003, 331-490.
7. LASZLO HEGEDÜS - *Thyroid ultrasound*, Endocrinology and Metabolism Clinics, 2001, 30:339-360,
8. MACDONALD L, YAZDI HM - *Fine needle aspiration biopsy of Hashimoto's thyroiditis. Sources of diagnostic error*, Acta Cytol, 1999, 43:400-406
9. MESSINA G - *Echography and cytologic exam by needle aspirate in the diagnosis of chronic thyroiditis*, Recenti Prog Med, 1999, 90:258-263
10. NASUTI JF, GUPTA PK, BALOCH ZW et al - *Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: review of 5,688 cases*, Diagn Cytopathol, 2002, 27:1-4.
11. PANDIT AA, VIJAY WARDE M, MENON PS - *Correlation of number of intrathyroid lymphocytes with antimicrosomal antibody titer in Hashimoto's thyroiditis*, Diagn Cytopathol, 2003, 28:63-65
12. RABER W, GESSL A, NOWOTNY P - *Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects*, Thyroid, 2002,12:725-731
13. SMITH BR - *Thyroid autoantibodies*, Scand J Clin Lab Invest, Suppl 2001, 235: 45-52
14. TOTOLIANU I GH - *Glanda tiroidă în Manual de Endocrinologie Clinică*, Casa de Editură Mureș, Tg Mureș 1996, 40-41
15. YARMAN S - *Scintigraphic varieties in Hashimoto's thyroiditis and comparison with ultrasonography*, Nucl Med Commun, 1997, 18:951-995



Recomandări pentru autori

Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle este publicația Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, revistă care publică articole din orice domeniu al cercetării și practicii medicale în limbile română, maghiară și limbi de circulație internațională, cu tematica grupată în următoarele secțiuni: referate generale, articole originale, prezentări de cazuri clinice. Revista publică de asemenea scurte informații legate de apariții editoriale, participări la manifestări științifice, articole privitoare la istoria medicinii, stagii de pregătire sau orice alte aspecte ale vieții medicale și universitare.

Manuscrisele trebuie redactate în conformitate cu instrucțiunile prezentate mai jos, numai cele care vor respecta aceste cerințe urmând a fi înaintate spre aprobare Consiliului științific.

Manuscrisele vor fi depuse în plic închis la registratura Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș (cam 142) sau vor fi trimise pe adresa Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș, "pentru Revista de Medicină și Farmacie".

Un articol poate fi acceptat pentru publicare cu condiția ca acesta (sau părți din acesta) să nu fi fost anterior publicat decât în rezumat.

Toate articolele trimise spre publicare trebuie să fie însoțite de o "Scrisoare de însoțire" semnată de toți autorii articolului în care să se menționeze: 1. faptul că lucrarea nu a mai fost trimisă spre publicare, 2. dacă lucrarea a fost/nu a fost publicată în rezumat, 3. dacă autorii doresc ca manuscrisul și ilustrațiile să le fie returnate în cazul neacceptării articolului, 4. dacă autorii sunt/nu sunt abonați ai revistei, 5. numărul de cuvinte conținute de manuscris (fără rezumat și legenda la figuri), 6. dacă este exclus orice potențial conflict de interese.

CONSIDERENTE ETICE

Revista publică publică materiale referitoare la investigații umane sau experiențe pe animale cu condiția ca planul lucrării să fi fost aprobat de comitetele locale de etică sau să fie în concordanță cu standardele existente în țara de unde provine articolul.

Orice detalii sau fotografii trimise spre publicare în care s-ar putea realiza identificarea unui pacient trebuie să fie însoțite de consimțământul scris al pacientului sau al executorului său legal.

Pentru schemele și figurile provenite din alte materiale trebuie menționată sursa bibliografică sau permisiunea autorului.

FORMATUL MANUSCRISELOR

Manuscrisele se expediază în triplic exemplar, însoțite obligatoriu o dischetă (sau suport CD-ROM) conținând informația respectivă.

REDACTAREA MANUSCRISELOR va fi făcută la două rânduri, pe hârtie format A4, cu păstrarea de margini libere de 2,5 cm și folosind caractere românești de tip Arial 12 pt. Titlul articolului, rezumatele în limba română și engleză, textul articolului, figurile, legenda figurilor, tabelele, legenda tabelului, bibliografia vor începe, fiecare, pe pagină separată.

PAGINA DE TITLU va include titlul articolului (în aceeași limbă ca și textul propriu-zis), prenumele și numele autorilor, locul de muncă al autorilor, adresa autorilor responsabili pentru corespondență.

TITLUL ARTICOLULUI va conține cel mult 100 caractere (inclusiv spațiile dintre cuvinte), fiind interzisă folosirea abrevierilor.

REZUMATUL va cuprinde maximum 200 cuvinte și se redactează în mod obligatoriu în limbile română și engleză. Rezumatul nu va conține tabele, figuri sau referințe bibliografice. Pe aceeași pagină vor fi menționate cel mult 4 cuvinte cheie sugestive pentru tematica articolului.

TEXTUL ARTICOLULUI va începe pe pagină separată, fără a fi precedat de titlu, fiind structurat în cazul articolelor originale sub următoarea formă: introducere, material și metodă, rezultate, concluzii și discuții.

Lungimea articolului va fi cuprinsă între: 1000-2000 cuvinte pentru editoriale, 2500-4000 cuvinte pentru referate generale, 1500-2500 cuvinte pentru articole originale și 1000-1500 cuvinte în cazul prezentărilor de caz.

Cu excepția unităților de măsură se recomandă evitarea abrevierilor, în situația în care acestea nu pot fi evitate, explicarea acestora se va face la prima mențiune în text.

TABELELE se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre romane.

FIGURILE se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre arabe; graficele vor fi executate fără fundal, în nuanțe alb/negru/gr.

Se acceptă o figură și un tabel la fiecare 400 cuvinte. Figurile și tablele se citează în text în paranteze rotunde conform modelului: (Figura 1, Tabelul I), fiind specificată poziția acestora în text printr-un chenar în interiorul căruia se va înscrie numărul figurii sau al tabelului. Legenda figurilor sau tabelului se redactează pe pagină separată.

Vor fi acceptate fotografii clare, originale, realizate alb/negru (expediate în 3 exemplare, în plicuri separate), cu dimensiuni 80/80 mm, pe fiecare figură fiind notat numărul figurii și orientarea acesteia (sus /dreapta /stânga /jos).

În cazul preluării figurilor sau tabelului din alt material, autorul trebuie să precizeze sursa bibliografică, eventual permisiunea autorului. Deseenele originale vor fi semnate de autor.

Nu se precizează în textul articolelor numele celor care au efectuat diferite investigații sau analize de laborator.

MULTUMIRI. Se prezintă la sfârșitul textului, înainte de bibliografie, împreună cu suficiente detalii privitoare la sprijinul primit (fonduri, echipamente, medicamente).

BIBLIOGRAFIA se citează în text în paranteze drepte [1, 2] și se numerotează în ordine alfabetică. Pentru fiecare referință se vor menționa cel mult trei autori, pentru restul folosindu-se abrevierea et al. Pentru titlul revistelor, abrevierile se vor face în conformitate cu Index Medicus, U.S. National Library of Medicine. Dacă revista nu este citată în Index Medicus, se scrie numele ei complet.

Editarea bibliografiei se va face respectând întocmai (tip de caractere, ordinea citărilor, semne de punctuație) următorul model:

-pentru articole se menționează: numele autorilor, titlul articolului, numele revistei, anul apariției, volumul, prima și ultima pagină.

Exemplu:

Chung DR, Yang WS, Kim SB et al – Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human alpha-interferon, Am J Nephrol, 1997, 17: 112-117

-pentru cărți se menționează: autorul capitolului, numele capitolului, editor, numele cărții, editura, anul apariției, prima și ultima pagină.

Exemplu:

Franz M – Monophasic action potential mapping, in Shenasa M, Borggreffe M, Breithardt G (eds): Cardiac Mapping, Futura Publishing Co Inc Mount Kisco, NY, 1993, 565-583

REDACTARE COMPUTERIZATĂ

Pentru fișierele text este acceptată redactarea cu versiunea Word for Windows 97 (Office 97) a editorului de texte Word for Windows (*.doc). Fotografiile sunt acceptate în format *.jpg, *.tif, versiune grayscale. Graficele se vor efectua în Word for Windows 97, nu vor conține fundal, vor fi realizate în nuanțe de gri și se vor salva sub formă de document (*.doc). Tabelele vor fi redactate și salvate în formatul Word 97 (*.doc).

CONTROLUL MANUSCRISELOR

Numai manuscrisele care vor respecta indicațiile de mai sus vor fi examinate de Colegiul de redacție și Consiliul științific și trimise la referenți. Numai după includerea articolului într-un număr al revistei autorii pot primi o scrisoare prin care se certifică acceptarea articolului.

