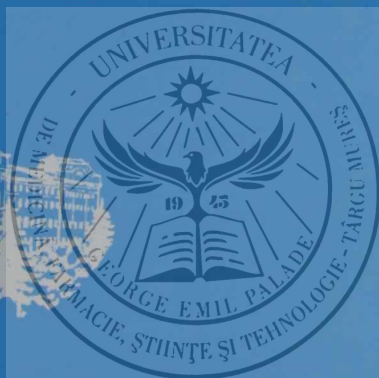


P III 698

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 52
2006

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



U.M.F. Iargu-Mureș



• 550000328 •

Biblioteca Centrală

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

ISSN 1221-2229

Adresa
Gheorghe Marinescu nr. 38, 540139 Târgu Mureș
Tel. (+40)-265-215551, Fax (+40)-265-210407

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. dr. Constantin Copotoiu
Rector

Prof. dr. Örs Nagy
Conf. dr. Klara Brânzaniuc
Prorectori

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

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

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef

Sef lucr. dr. Carmen Căldăraru
Secretar de redacție

Prof. dr. Francisc Schneider - Timișoara

Prof. dr. Toru Schimizu - Sendai

Prof. dr. Nicole Berger - Lyon

Prof. dr. Benedek György - Szeged

Prof. dr. Angela Borda

Prof. dr. Radu Deac

Conf. dr. Dan Dobreanu

Conf. dr. Grigore Dogaru

Prof. dr. Imre Egyed

Prof. dr. Ștefan Hobai

Sef. lucr. dr. Silvia Imre

Conf. dr. Monica Monea Pop

Prof. dr. Ioan Muntean

Conf. dr. Béla Szabo

Conf. dr. Tibor Szilágyi

Șef. lucr. dr. Camil E. Vari

Redactori

Tehnoredactare Deák Vasile

Coperta MasterDruck Târgu Mureș

REFERATE GENERALE

Actualități în disfagie

Simona Cibu 1

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Bazele electrofiziologice și modificările undei T

M. Drăgan 8

Rolul ecografiei în diagnosticul tumorilor la copil

Oana Mărginean 13

ARTICOLE ORIGINALE

Corelații anato-clinice privind anomalii de dezvoltare ale craniului și ale aparatului dento-maxilar

Klara Brânzaniuc, C. Enciulescu, Carmen Biriș, M. Marusteri,
D. Popa, C. Pogăcean, L. Seres-Sturm 21

Date de analiză a calității cărnii și produselor din carne din județul Brașov, în perioada 1995-2002

Lavinia Buvnariu, Ramona Ureche 28

Evaluarea microcirculației la pacienții cu trombangită obliterantă

Cristina Chiorean, Katalin Mako, Z. Brassai, L. Cozlea 32

Ventilația mecanică prelungită în Clinica ATI Târgu-Mureș

Sanda Maria Copotoiu, C. Copotoiu, Klara Brânzaniuc,
L. Azamfirei, Ioana Ghițescu 37

Importanța clinică a leptinei

Simona Drăgoi, Monica Tarcea, Ramona Ureche,
Klara Jeszensky, Iulia Dunca 41

Determinarea comparativă a constantelor de protonare ale unor acizi poliaminopolicarboxilici. I. Metode potențiometrice

Silvia Dușa, Alexandra Muntean, Alina Vintilă, B. Tőkés 44

Modificări electrocardiografice la copii cu infecție HIV Anca Georgescu, Carmen Chiriac, D. Georgescu, Rodica Pascu, M. Sabău	52
Particularități ecocardiografice cu rol prognostic în insuficiența cardiacă postinfarct miocardic Mihaela Opreș, Voichița Sirbu, Adriana Mitre	55

PREZENTARE DE CAZ

Importanța examenului imunohistochimic în determinările cutanate din leucemii și limfoame Lia-Maria Simu, M.Turcu, I.P. Simu, Maria Daniela Podeanu, D.Marian	61
---	----



Actualități în disfagie

Simona Cibu

Disfagia este acceptată în general ca o dificultate în deglutiție apărută pe seama patologiei faringo-esofagiene. Potrivit achizițiilor din ultimii 20 ani la declanșarea disfagiei se implică o serie mult mai largă de afecțiuni din domeniul neurologiei și bolilor interne. Stabilirea etiologiei disfagiei, în afara aspectelor clinice impune examinări paraclinice.

Dacă fibroendoscopia faringo-laringiană transnazală, esofagoscopia, laringoscopia indirectă, laringoscopia în suspensie, scintigrafia și sonografia tiroidiană sunt metode intrate în practica curentă o serie de alte examinări ca manometria încep să se impună. În examenul manometric cateterul se introduce prin nas în faringe și esofag.

Alte metode cum sunt: electromiografia simultană manometriei, angiodinografia, radiovideografia nu sunt încă de aplicabilitate curentă ci doar în laboratoarele de cercetare dotate în acest sens.

Videoradiografia și radiocinematografia cu frecvență înaltă și explorările electromiografice multiloculare sunt utile în special în tulburările de deglutiție de natură centrală. Electromiografic se poate evalua activitatea fiecărui mușchi cît și coordonarea musculaturii examinate.

Deoarece pacienții cu disfagie se adresează de timpuriu specialistului ORL acestuia îi revine sarcina de a stabili diagnosticul etiologic al disfagiei dar nu o poate face decît în colaborare interdisciplinară cu: neurologia, bolile interne, imagistica, explorările funcționale de laborator, etc.

Cuvinte cheie: disfagie, fiziopatologia deglutiției, etiologie, investigații

Dyspharingy is generally accepted as a difficulty in deglutition appearing as a result of the pharynx-oesophageal pathology. Regarding the described acquisitions of the last 20 years, there are a wider range of maladies, regarding neurology and internal diseases, as basis for dyspharingy release. In order to establish the etiology of dyspharingy apart from clinical aspects some paraclinical examinations should be performed.

Cross-nose pharynx-oesophageal fibro-endoscope exam, oesophagoscope exam, indirect laryngeal-scope exam, laryngeal-scope in suspension, thyroid scintigraphy and sound-graphy are methods used in currently practice, lately some other kinds of exams, like manometry are performed too. In the manometric exam, the catheter has to be introduced through the nose to reach the pharynx and oesophagus.

Other methods such as electromyography together with manometry, angiodynography, video-radiography are not currently used in practice, only in research laboratories equipped for this reason. Video-radiography and high frequency radio-cinematography and multiocular electromyography explorations are useful especially in deglutition dysfunctions having a cortical cause. By performing electromyographical analysis each muscle activity, and also the muscle co-ordination can be assessed.

As patients suffering from dyspharingy call on to the ENT specialist in an early stage, he has the duty of establishing the etiology of diagnosing dyspharingy. This can not be made without an interdisciplinary collaboration with neurology, internal medicine, medical imaging, functional laboratory exploring etc.

Key words: dyspharingy; pathophysiology of deglutition, etiology, investigations

Termenul de disfagie avînd origine în limba greacă (dys (difcil) și phagie (mîncare)) este acceptat azi, la modul general, ca o dificultate în deglutiție apărută pe seama patologiei faringo-esofagiene. Potrivit achizițiilor din ultimii 20 ani disfagia nu mai poate fi concepută doar în limitele patologiei faringo-esofagiene, la declanșarea disfagiei putînd fi implicate și o serie mai largă de afecțiuni aparținînd altor specialități.

Elemente de fiziopatologie a deglutiției

Actul normal al deglutiției presupune integritatea anatomică și funcțională a segmentelor faringiene și a esofagului.

Faringele este o cavitate cu pereți musculari care comunica superior și anterior cu cavitatea nazală respectiv cavitatea bucală iar inferior cu esofagul și laringele. La nivel faringian se încrucișează căile respiratorii cu căile digestive. În timpul deglutiției faringele se poate dilata foarte mult. De asemenea, limba, prin durată și amplitudinea presiunii sale asupra palatului dur, are o coordonare perfectă în timpul deglutiției.⁴²

Acțiunea mușchilor constrictori faringieni este evidentă deja la nou născuți. Unele cercetări sugerează că odată cu creșterea și evoluția organismului uman fibrele mușchiului constrictor faringian inferior se remodelează, procesul fiind diferit, la mușchiul tireofaringian față de cel cricofaringian.⁵¹

Peretele superior epifaringian are raporturi cu suprafața inferioară a corpului osului sphenoid al cărui perete osos are grosime variabilă. Relieful peretelui superior epifaringian este variabil modificându-se în funcție de pneumatizarea sfenoidului.^{20,21} La nou născut corpul sfenoidului este cartilaginos iar țesutul conjunctiv lax submucos retrofaringian predomină la copil sub baza craniului și nu prevertebral ca la adult.^{20,21,46}

În timpul deglutiției nazofaringele se închide grație contracției mușchiului constrictor superior faringian iar în timpul acestei contracții mușchiul poate bomba, explicând astfel dificultățile ce pot surveni în aplicarea unei sonde nazogastrice.^{44,46}

Există o direcționare a căilor aeriene cât și cele digestive în raport cu baza craniului, la majoritatea mamiferelor această direcționare este aproape liniară, la nou născut în clinostatism în timpul deglutiției unghiul dintre baza craniului și faringe este 120-130 grade. La adult unghiul este mai mic și corespunde evoluției și dezvoltării bazei craniului. Malformații anatomice și tulburări de mobilitate în aceste zone faringiene pot duce la grave tulburări de deglutiție.⁴⁷

Mezofaringele este situat la nivelul orificiului posterior al cavității bucale, la acest nivel se încrucișează calea respiratorie cu cea alimentară.

Hipofaringele. Pereții laterali delimitează de o parte și de cealaltă a laringelui sinusurile piriforme, la baza cărora se găsește plica nervului laringian superior. Hipofaringele nu conține aer, neputând fi delimitat pe o radiografie simplă.⁴⁶

Esofagul continuă faringele, planul separativ proiectându-se la nivelul celei de a-6-a vertebre cervicale și se întinde inferior până la cardiac, prin care se deschide în stomac, corespunzând celei de a-11-a vertebre toracice.

Esofagul prezintă trei zone îngustate denumite: strâmtoarea superioară, mijlocie și inferioară.

Strâmtoarea superioară corespunde marginii inferioare a cartilajului cricoid respectiv gurii esofagului aici fiind prezentă musculatura striată și netedă. Această zonă cu tonus ridicat și închidere activă se aseamănă cu zona aganglionară de la nivelul canalului anal cu mușchiul sfincter anal. Așa cum închiderea anusului este susținută de un plex venos și sfincterul esofagian superior este susținut de un plex venos submucos.⁵⁰

Strâmtoarea mijlocie (aortică) este situată la nivelul vertebrei T4.

Strâmtoarea inferioară se găsește la nivelul hiatusului esofagian, fiind determinate de factori intra-si extramurali.¹⁰

Deglutiția solicită o coordonare rapidă neuromusculară a structurilor cavității bucale, faringelui și laringelui în timpul pauzei respiratorii; deglutiția și respirația fiind funcții reciproce. Literatura de specialitate^{35,36} admite azi cinci faze ale deglutiției:

1. Faza orală preparatorie (masticția).

2. Faza orală, voluntară, efectuează transportul bolusului spre faringe.

3. Faza faringiană reprezintă momentul involutar, reflex al deglutiției, în ridicarea vâului palatin și închiderea glotei.

4. Faza faringoesofagiană constă în ridicarea, închiderea și deplasarea anterioară a laringelui (durata de 1 sec).

5. În faza esofagiană bolul este transportat prin peristaltica activă (act involutar, cu durata de 8-20 sec).

În timpul deglutiției laringele, hipofaringele și gura esofagului sunt ridicate. Într-un inspir puternic ele se coboară. În expir părțile moi prevertebrale se dilată.²³

Bolul alimentar este rapid aspirat în esofag, fapt la care contribuie și mușchii constrictori faringieni mijlociu și inferior. Rapiditatea acestei faze este în concordanță cu unda peristaltică normală. Viteza cu care se desfășoară această tranziție spre esofag, chiar și la indigestia substanțelor corosive, explică leziunile caustice din hipofaringe și esofag.³

Diferențele de presiune sunt fundamentale în actul deglutiției, astfel se explică de ce în cazul regurgitărilor închiderea nazofaringiană este ineficientă iar lichidele pot regurgita cu presiune pe nas.^{11,16}

Participarea laringelui la actul deglutiției înseamnă împiedicarea penetrării alimentelor în căile aeriene. La om (spre deosebire de cerb), inspirația încetează în timpul deglutiției, actul este reflex, involutar fiind declanșat de abundența receptorilor din mucoasa faringiană și laringiană iar stimuli centrali venind pe calea nervilor cranieni IX și X.³⁴

În hemilaringectomii, traheotomii sau paralizii de diverse origini funcția sfincteriană a laringelui poate fi compromisă în diverse grade.^{14,20} Experimental s-a demonstrat atenuarea și slăbirea reflexului de protecție sfincteriană a laringelui la câinii traheotomizați pe termen îndelungat.¹⁷

Prezența reflexului protector al căilor aeriene prin tuse presupune o funcție respiratorie pulmonară corect evaluată înaintea efectuării laringectomiilor supraglotice. Fără o funcție respiratorie pulmonară normală nu este posibilă o bună reabilitare a deglutiției după laringectomiile supraglotice.^{17,37}

Deglutiția și respirația la nou născut și la adult. Deja intrauterin fătul înghite lichid amniotic și încearcă mișcări respiratorii. Pe radiografiile efectuate postmortem la feți și nou născuți care nu au respirat și nici nu au fost asistați respirator se poate observa chiar și în cazul unui plămân neaerat existența de aer la nivelul stomacului. Chiar și mai târziu aerul nu este numai inspirat ci și înghițit. La nou născuții cu afectare cerebrală gravă nu se găsește aer la nivelul stomacului. Toate aceste observații confirmă controlul bulbar al deglutiției, ramurile sensitive și motorii provenind din IX și X, și având nucleii la nivelul bulbului.²³

Pacienții pot prezenta *disfagie ofaringiană sau esofagiană*. În timp ce faza orofaringiană decurge automat într-o secundă, faza esofagiană necesită 8 secunde sau mai mult.

La pacienții vîrstnici, deși coordonarea mecanismelor de deglutiție este intactă, tranzitul bolului alimentar poate fi prelungit iar mișcările slabe și ineficiente pot favoriza false rute alimentare și disfagie.³⁰

Tulburările de deglutiție esofagiene se caracterizează prin senzația de blocare retrosternală a alimentelor.

În funcție de vîrsta simptomatologia tulburărilor de deglutiție poate fi diferită, astfel la sugar, unde conformația anatomică și neuromusculară este insuficient dezvoltată comparativ cu cea a adultului, simptome ca vîrsături, regurgitații, eructații nu au aceeași semnificație ca la adult.^{24,30}

În cazul persoanelor vîrstnice incidența disfagiei poate ajunge până la 13,8%²⁹, iar după unii autori nu este de neglijat încărcătura socială și psihologică a disfagiei, ea putînd conduce la stări de anxietate.³¹

Disfagia în afecțiuni O.R.L.

În otorinolaringologie cele mai frecvente cauze ale disfagiilor sunt cele faringoesofagiene, afecțiunile inflamatorii, stările postoperatorii sau posttraumatice, corpii străini sau tumorile.^{20,21}

Angina lanțului limfatic lateral orofaringian și hiperplazia sau inflamația amigdalei linguale se manifestă frecvent prin disfagie. Rar cauza disfagiei poate fi o gușă localizată în baza limbii sau o apofiză stiloidă prelungită, însoțită de dureri ce iradiază. Disfagia poate fi un simptom de debut într-o candidoză faringo-esofagiană la un pacient cu SIDA.

Corpii străini sunt localizați cel mai frecvent orofaringian (os de pește) hipofaringian sau în esofagul cervical. Corpii străini ca și *traumatismele* sau *intoxicațiile cu substanțe caustice*, prin anamneza și tabloul clinic acut pun rar probleme de diagnostic.^{54,55}

Diverticulul hipofaringian Zenker manifestându-se prin disfagie cu regurgitare a trezit interesul unor cercetări privind implicarea unei disfuncții a mușchiului cricofaringian în apariția acestuia. Zenker a descris în 1878 ca închiderea precoce a sfincterului esofagian în timpul deglutiției provoacă apariția diverticulului, peretele faringian cedînd cînd bolul ajunge cu o presiune peristaltică la nivelul sfincterului esofagian superior.⁴⁰

Diverticulul Zenker este o afecțiune a vîrstnicilor și se caracterizează prin prezența de regurgități nocturne de alimente nedigerate. Cu cît diverticulul este mai mare, conținutul său este mai abundent și riscul apariției aspirației cu bronșită cronică sau pneumonie este mai mare.³⁷

Disfagia mai poate apare și în tumori de oro-și hipofaringe precum și în sindromul Plummer-Vinson (disfagia sideropenică). Sindromul Plummer-Vinson poate fi o stare precancerasă a zonei postcricoidiene, se întâlnește în special la femeile de vîrstă mijlocie și a treia. Este rar diagnosticat în această fază. Pe lângă o atrofie a mucoasei în sindromul Plummer-Vinson se descrie și apariția unor membrane radiare alcătuite din mucoasă și submucoasă, însoțite sau nu de disfagie.⁴⁹

Disfagiile postoperatorii și aspirația. După rezecții tumorale și după chirurgia reconstructivă din cancerle cavității bucale și a orofaringelui apare frecvent o difagie cu aspirație sau false rute alimentare.

Aspirația este problema principală în deglutiția pacienților cu *laringectomie parțială supraglotică*.^{23,37}

Disfagia postiradiere din cancerle avansate de cap și gât, poate fi de lungă durată și poate conduce la complicații de vecinătate – pneumonie de aspirație.^{38,47}

Modificări ale coloanei verticale cervicale. Rar reprezintă osteofitele și hiperstoza coloanei cervicale o cauză pur mecanică de producere a disfagiei. Pentru ca osteofitele să poată fi considerate o cauză a disfagiei este de așteptat ca ele să fie localizate la nivelul cricoidului respectiv între C4 și C6 unde motilitatea esofogului este diminuată și nu se poate opune unei rezistențe osoase posterioare.¹⁹ Deoarece incidența osteofitelor este de 20-30% din persoanele asimptomatice prezența lor la examenul radiologic în incidența laterală nu este semnificativă.¹⁹

Diagnosticul pozitiv de *globus faringian* presupune excluderea unei cauze organice a disfagiei faringoesofagiene precum și a unor tulburări funcționale ale pasajului faringoesofagian. Există o diferențiere clară între disfagie și globus, disfagia fiind o tulburare funcțională a tranzitului alimentar iar globusul o tulburare de sensibilitate apărută independent de aportul alimentar și prezentă înafara deglutiției.^{23,27}

O caracteristică a pacienților cu globus este și *cancerofobia*.

Etiopatogenia globusului faringian rămîne în continuare o problemă controversată.²⁹

Tulburările de fonație acute sau cronice se asociază frecvent la *globusul faringian*. Cea mai frecventă disfonie asociată cu globusul este cea hipertona ("hiperfuncțională").^{7,45}

Tulburări funcționale ale coloanei cervicale. Clar delimitate de disfagiile vertebrogene din obstacolele mecanice prin osteofite sau din hiperostoza anchilozantă a coloanei cervicale, tulburările funcționale ale coloanei cervicale pot fi cauza globusului sau chiar a disfoniei. Unii autori¹⁹ explică aceste tulburări funcționale ale coloanei cervicale, fără substrat organic prin suprasolicitare sau poziție defectuoasă cu hipertonia reflexă a musculaturii și prin tulburări funcționale ale musculaturii anterioare a gâtului. O reacție anormală psihogenă poate de asemenea determina o tensiune a musculaturii cervicale.

Refluxul gastro-esofagian. Mecanismul funcțional al hiatusului și al sfincterului esofagian realizează o protecție dublă împotriva refluxului conținutului gastric, acid în esofag; numai atunci cînd ambele mecanisme protectoare sunt derulate apare refluxul caracterizat printr-o simptomatologie faringiană, laringiană și traheoesofagiană.^{42,55} Legături etiologice între refluxul gastroesofagian, granoulul de contact și globus i se acordă azi o tot mai mare importanță, refluxul acid la nivel hipofaringian provocînd o *disfuncție cricofaringiană*.^{27,41}

Disfagiile faringoesofagiene la copii. Din multiplele cauze ale disfagiei la copil fac parte modificările de structură și neurogene care pot fi congenitale sau dobândite.^{16,28}

Achalasia cricofaringiană se caracterizează printr-o incompletă relaxare a mușchului cricofaringian cu o peristaltică normală a constrictorului faringian și se manifestă de la naștere prin disfagie, regurgitare, insuficiență respiratorie și tuse în timpul alimentației; diagnosticul se stabilește prin radiovideografie.³¹

Disfagiile faringoesofagiene la adult. Modificările de deglutiție apărute la vârstnici se numesc "presbifagie": *presbifagia primară* - reprezintă tulburările deglutiției ca urmare a modificărilor fiziologice apărute odată cu vârsta; *presbifagia secundară* este disfagia apărută în cadrul bolilor specifice vârstnicilor.²⁹

Diagnosticul disfagiilor faringoesofagiene. Diagnosticul disfagiilor trebuie să fie mai cu seamă etiologic, anatomic și funcțional.

Anamneza furnizează date despre durata disfagiei, dacă este progresivă sau intermitentă. O disfagie pentru lichide pledează pentru o afectare neurologică.³

Alte metode diagnostice, pentru precizarea etiologiei disfagiei.

Laringoscopia indirectă și fibroendoscopia faringo-laringiană transnazală este utilă pentru pacienții cu reflex de vomă exagerat și permite a se evidenția chiar și o eventuală minimă aspirație în căile aeriene folosind în acest scop administrarea locală de soluție de albastru de metil.³²

În anestezie generală IOT directoscopia laringiană precum și esofagoscopia (cu fibre optice, sau cu tub rigid) permit o evaluare a leziunilor tumorale locale precum și prelevarea materialului biopsic. Scintigrafia și sonografia tiroidiană poate evidenția o gușă ca și cauză a disfagiei prin compresiune. Disfagia poate apare și după tiroidectomie sau în hipertiroidie prin spasmul sfincterului esofagian superior.^{47,48}

Manometria este recomandată pentru a evalua peristaltica și relaxarea sfincterului faringoesofagian¹³; este dificil însă de a stabili relația între pasajul bolului alimentar și modificările presionale la nivel faringian. Pentru o analiză mai obiectivă a actului deglutiției se folosește simultan manometria și videoradiografia sau videofluoroscopia.^{33,36,39}

În manometrie cateterul se introduce prin nas în faringe și esofag. Senzorii presionali sunt poziționați la următoarele nivele: bazei limbii, accesul spre laringe, pasajul faringoesofagian (sfincterul superior) și esofagul cervical.^{26,42}

Computer tomograful și RMN sunt indicate în disfagiile prin afectarea centrului deglutiției din trunchiul cerebral precum și în neoplasmale faringiene cu metastaze neevindate endoscopic.

Alte metode care nu sunt încă de aplicabilitate curentă ci doar în laboratoarele de cercetare special dotate sunt:

-manometria combinată cu electromiografia simultană este destinată analizei tulburărilor de deglutiție farigene luând în considerare și datele rezultate în urma examinărilor prin radiovideografie.^{32,53}

-angiodinografia ca o metodă nouă în imagistică.²⁷

-radiovideografia este principala metodă imagistică în disfagiile faringoesofagiene și singura metodă radiologică de recunoaștere și evaluare a unei disfuncții a sfincterului esofagian superior. De o importanță deosebită pentru o evaluare detaliată a deglutiției orofaringiene și în determinarea cauzei unei aspirații pentru a putea iniția o terapie țintită este "tranzitul baritat modificat".³⁵ De mare ajutor este testul modificat al deglutiției, în special în evaluarea și tratarea pacienților cu pneumonie de aspirație.³

Deoarece pacienții cu disfagie se adresează frecvent ORL-istului și în multe cazuri de timpuriu, acestuia îi revine sarcina de a clarifica diagnosticul. Diferențierea disfagiilor de cauză organică, a tulburărilor funcționale ale pasajului faringoesofagian pe de o parte și globus faringian pe de altă parte se face prin colaborarea interdisciplinară.

Disfagia în cadrul unor boli generale interne

Tulburările de deglutiție pot fi simptomul principal al unor afecțiuni organice sau funcționale sau digestive. Tulburările în activitatea motorie complexă a esofagului duc la apariția timpurii a disfagiei, prin aceasta înțelegându-se senzația de bol alimentar blocat sau dificil de transportat.⁴²

Principalele tulburări primare de motilitate esofagiană sunt achalasia, esofagul hipercontractil, spasmul esofagian difuz precum și tulburările de motilitate nespecifice. Tulburările secundare de motilitate esofagiană apar și în cadrul altor boli generale ca diabetul zaharat, colagenoze sau inflamații.

Achalasia se caracterizează prin absența reflexului de relaxare a sfincterului esofagian și contracții simultane esofagiene. Incidența maximă este între 35 și 45 de ani. Se înregistrează un caz nou la 100.000 de locuitori.²⁵

Cauza este o tulburare funcțională neuromusculară, explicată probabil printr-o scădere a numărului celulelor ganglionare la nivelul plexului mezenteric.³

Dilatația pneumatică este terapia de primă elecție în achalasia. Sub vizualizare radiologică sau endoscopică se plasează un balon la nivelul pasajului esofago-cardial efectuându-se ulterior dilatații cu o presiune de 300-400 mmHg timp de 60-120 de sec.⁴ Dilatația se poate repeta. Succesul terapeutic se observă radiologic prin modificarea perimetrului esofagian.

În cazul recidivelor frecvente mai ales la tineri indicația este operatorie. Metoda de elecție este miotomia după procedeul Heller.

Esofagul hipercontractil este o afecțiune diagnosticată relativ recent. Examenul radiologic este nesemnificativ. Endoscopia ajută rar la stabilirea diagnosticului. Pe prim plan stă manometria.²⁹

Spasmul esofagian difuz. Spre deosebire de achalasia, în spasmul esofagian difuz funcția sfîcterului esofagian inferior este păstrată. Pacienții acuză pe lângă disfație și pirozis, dureri puternice retrosternale cu iradiere în epigastriu. În această situație cardiologii sunt obligați ca după excluderea unei afecțiuni coronariene, în cazul acestei simptomatologii tipice, să ceară o evaluare funcțională gastroenterologică.

Radiologic este caracteristică absența peristalticii esofagiene propulsive. Substanța de contrast pătrunde nestânjenit în stomac. Endoscopia este frecvent neconcludentă.

Tulburări de motilitate esofagiană nespecifice, se pot diagnostica exclusiv manometric relevându-se relaxarea incompletă sau absența sfîcterului esofagian inferior, sfîcterul inferior hipertonic, precum și modificările patologice ale contracțiilor singulare.⁴⁵

Afecțiunile organice esofagiene determină tulburări de motilitate secundare. Cele mai importante sunt carcinomul esofagian și cel de cardiac, stenoza peptică din esofagitele de reflux, esofagita postcaustică, esofagitele infecțioase, ulcerările induse medicamentos, etc.¹⁶

Esofagograma radiologică ajută la precizarea extensiei tumorale. Endosonografia ne oferă posibilitatea de a determina transesofagian gradul de infiltrație carcinomatoasă și metastazarea regională.¹⁴

Tumori esofagiene benigne. Cele mai frecvente sunt leiomiomale (60-80%) urmate de fibrolipoame, neurinoame și neurofibroame. Simptomatologia depinde de mărimea lor. Majoritatea sunt diagnosticate întâmplător; numai tumorile foarte mari care obstruează lumenul provoacă disfație.¹⁷

În stenozele peptice din esofagitele de reflux, disfația, ca simptom principal, este rară; odată cu agravarea stenozei, disfația trece pe prim plan. Simptomele sunt tipice: pirozis, dureri epigastrice, dureri retrosternale, regurgitații acide și odată cu agravarea afecțiunii apare și odinofagia.⁴⁶ Endoscopia este de elecție pentru stabilirea diagnosticului.

Informații suplimentare ne oferă *pH-metria/24 ore*. Aceasta este investigația principală în cazul pacienților cu boală de reflux gastroesofagian chiar și fără dovada endoscopică a unei esofagite.⁴⁵

Medicația inhibitorie al pompei de protoni⁴⁴, care inhibă selectiv secreția acidă a celulelor parietale gastrice și-a demonstrat eficacitatea în tratamentul bolii de reflux gastroesofagian.¹²

Stenozele postcaustice. Ingestia de substanțe caustice este accidentală în cazul copiilor și mai mult suicidală la adulți. Simptomul principal este disfația acută iar la cronicizare cea progresivă.⁴⁵

Esofagite de altă etiologie. Esofagitele infecțioase sunt bacteriene sau virale. De interes sunt esofagitele cu herpes simplex sau cu virus citomegalic¹¹ care apar în cadrul bolilor comsumptive (SIDA). Endoscopic se observă frecvent leziuni aftoase existente și în restul tubului digestiv.³⁴

O esofagită specială este esofagita candidozică care se caracterizează prin prezența de depozite albicioase, care se pot extinde pe întreg tubul digestiv.¹⁸

Ulcerări induse medicamentos. Unele medicamente ca tetraciclina, clotrimazolul etc. pot provoca dureri retrosternale intense și disfație prin apariția de ulcerări esofagiene.⁶ Anamneza și examenul endoscopic sunt tipice. Frecvent tabletele rămân cantonate în strâmtorile fiziologice ale esofagului.

Inele și membrane esofagiene. Caracteristica comună a acestora este obstrucția pe o zonă restrânsă a esofagului. Cel mai frecvent sunt localizate la nivelul esofagului inferior, la limita dintre mucoasa esofagiană și gastrică, fiind cunoscute sub numele de inele Schatzki.²⁴

Disfația este un simptom frecvent în bolile esofagiene, interesează evoluția sa în timp și dacă există intervale asimptomatice, dacă durerile apar sezonier sau dacă simptomele sau agravat.²⁹

Clinic este foarte important a ști să diferențiem o disfație orofaringiană de una esofagiană.

Disfația esofagiană este mult mai frecventă. Trebuie diferențiat între tulburări de motilitate esofagiene primare și cele secundare.

În teritoriul *orofaringian* se manifestă și disfațiile din bolile sistemului nervos central, paralizia bulbară și ischemia cerebrală.

Din disfațiile orofaringiene fac parte și cele din bolile miogene, ca de exemplu distrofia musculară progresivă, miastenia gravis și miopatia tireotoxică. Și în acest caz tratamentul se adresează bolii de bază, tulburările de deglutiție fiind secundare.

Afecțiuni neurologice însoțite de disfație.

Din punct de vedere neurologic tulburările de deglutiție se împart în funcție de localizare în:

Paralizia bulbară. Se caracterizează printr-o simptomatologie gravă. Faciesul este atonic, inexpresiv, pacienții nu pot articula și sunt afoni. Actul de deglutiție este profund afectat, alimentele pătrund în nazofaringe și/sau în trahee.⁸ Cauzele pot fi scleroza laterală amiotrofică, poliomielia, tuberculoza, siringomielia.³⁵

Paralizie pseudobulbară. Nucleii motori ai nervilor cranieni IX - XII primesc aferențe supranucleare prin tractul corticonuclear de la ambele emisfere cerebrale. O întrerupere unilaterală a acestor fibre nu are consecințe clinice severe.

Prin întrerupere bilaterală a tractului corticonuclear se creează tabloul clinic al *paraliziei pseudobulbare* cu pareza acelorași grupe musculare ca în paralizia bulbară, însă fără atrofia musculară.

Sindromul paraliziei pseudobulbare este cel mai frecvent cauzat de o arterioscleroză cerebrală care provoacă leziuni multiple în ambele emisfere cerebrale sau o ramolire a trunchiului cerebral. În cazul hipertensivilor se produc multe infarcte lacunare mici nesesizate clinic de bolnavi.³⁹

Leziuni nervoase periferice. Nervii cranieni implicați în deglutiție se suprapun ca funcție; astfel, o *leziune izolată de nerv* numai în anumite condiții poate produce tulburări de deglutiție relevante. O leziune concomitentă a mai multor nervi este rară, dar apare în cadrul unor tablouri clinice caracteristice.

O leziune la nivelul nucleilor bulbari dă tulburări de vorbire și de deglutiție urmate de o pareză atonă bilaterală și atrofie și fasciculații. În stadiul avansat limba zace atonă pe planșul cavității bucale și prezintă fibrilații puternice. Vorbirea și deglutiția sunt dificile.

Boli musculare și ale joncțiunii neuro musculare. *Polimiozita* este o boală inflamatorie dobândită a musculaturii cu prognostic imprevizibil, 50% din pacienți prezintă și tulburări de deglutiție.⁵⁵

Distrofiile musculare pot provoca tulburări de deglutiție severe. Atât musculatura faringiană cât și cea esofagiană pot fi afectate de un process distrofic. Tulburări de deglutiție se întâlnesc în cazul *distrofiilor musculare miotone* a sugarului și a copilului mic (*distrofia miotonă congenitală*).¹

Miastenia gravis este o boală autoimună care afectează transmiterea impulsului la nivelul joncțiunii neuromusculare. Cea mai de temut este miastenia mușchilor faciofaringieni. Tulburările de deglutiție pot amenința viața, pacientul nu mai expectorează, se poate sufoca în timpul alimentației. Diagnosticul este dificil, pericolul unui diagnostic fals (tulburări de deglutiție histerice) este real. Examinarea EMG cu stimulare în serie a musculaturii afectate precum și determinarea titrului anticorpilor antireceptor acetilcolinergici sunt etape utile de diagnostic.⁶⁵

În accidentele vasculare cerebrale și în *atacul ischemic cerebral* pot apare tulburări de deglutiție care amenință viața pacientului sau duc la complicații tardive cum ar fi o disfagie de durată.³⁹ Riscul de aspirație falselor rute alimentare (care depinde de extinderea leziunii cerebrale), vârsta pacientului și starea de conștiență alterată pot fi factori de prognostic nefavorabil.⁴³ Tratamentul constă în terapia bolii de bază; este posibil ca alimentația să se efectueze temporar enteral sau parenteral. În prezent se preferă implantarea unei sonde alimentare prin gastrotomie percutană endoscopică (GPE), fără a se mai suprasolicita regiunea nazo-faringiană.^{31,37,43}

Frecvent apar tulburările de deglutiție în afecțiunile circulatorii din sistemul vertebrobasilar. Cel mai cunoscut este *sindromul Wallenberg*.

În *asocierei demenței cu boala Parkinson* apar tulburări de deglutiție severe datorate în principal demenței și mai puțin bolii Parkinson.

În *chorea Huntington* disfagia este predominantă pentru lichide și se produc deglutiții rapide, impulsive ca în bulimie. Se poate întâmpla ca alimentele să rămână în cavitatea bucală și să se producă aerofagie.

Afecțiunile mai sus prezentate sunt importante de a fi cunoscute și de specialistul otorinolaringolog.

În publicațiile de neurologie tulburările de deglutiție sunt puțin tratate cu toate că ele pot apare frecvent în diferite afecțiuni neurologice.

O metodă neinvazivă pentru investigarea funcțională a deglutiției este tranzitul baritat cu înregistrare video sau cinematografie de înaltă frecvență. Evaluarea ulterioară a înregistrării video sau a filmelor permite vizualizarea exactă a bolusului, în cursul deglutiției în timp și spațiu.^{2,22,24}

Videografia și radiocinematografia cu frecvență înaltă investighează procesul deglutiției în totalitate începând de la pătrunderea bolusului în cavitatea bucală, faringe, trecerea prin pasajul faringo-esofagian, până la esofag și stomac.²⁴

Investigarea sfincterului esofagian superior se realizează și prin manofluorografia descrisă de McConnel și realizată prin combinarea manometriei cu fluoroscopia obținându-se așa numita manofluorogramă.³⁶

Aparatură mai nouă de măsurare, manofluorografia folosește un transductor micropresional, care este independent de perfuzarea cateterului și astfel nu este influențat de mișcarea și de poziția pacientului.³³

În 1986 s-a realizat investigarea completă a actului de deglutiție prin combinarea manometriei și a investigației video (sau radiocinematografiei cu frecvență înaltă) cu electromiografia.⁵²

Explorările electromiografice multiloculare sunt utile în special în tulburările de deglutiție de natură centrală cum sunt: paralizii pseudobulbare, afecțiuni cerebrovasculare, etc. deoarece EMG poate evalua activitatea fiecărui mușchi cât și coordonarea musculaturii examinate.^{14,15,52}

Prin colaborarea dintre radiolog, internist și specialistul ORL în condiții ideale (existența unui aparat de videoradiografie, manometru și electromiograf) se pot înregistra simultan manofluorograma și electromiograma. Manofluorografia cu înregistrarea simultană a actului deglutiției, precum și electromiografia faringolaringiană (m.vocalis) și a musculaturii sfincterului superior (m.criofaringian) permit evaluarea fiecărui mușchi implicat precum și variația temporară a gradientului presional în timpul deglutiției.

BIBLIOGRAFIE

1. ARSENI C - *Tratat de neurologie*, Editura Medicală, București, 1979.
2. AUGUSTINY N, SCHMIDT H, BRUHLMANN W - *Die Bedeutung der Röntgenkinematographie des Schluckaktes für die Indikation zur Myotomie des pharyngoösophagealen Sphinkters*, Fortschr Röntgenstr, 1987, 146:510-514.
3. AVIV EJ - *Perspective, Randomized Outcome Study of Endoscopy Versus Modified Barium Swallow in Patients With Dysphagia*, Laryngoscope, 2000, 110:563-574.
4. BIELEFELDT K, BERGES W - *Diagnostik der funktionellen Dysphagie*, Deutsch Med Wochenschr, 1989, 114:1450-1455.
5. BIGENZAHN W, GATHMANN P - *Psychosomatische Aspekte der Otorhinolaryngologie am Beispiel "Globus"*, Laryngo Rhino Otol, 1989, 68:388-391.
6. BONAVINA L, DE MEESTER T, MC CHESNEY L et al - *Drug - induced esophageal strictures*, Ann Surg, 1987, 206:173-179.
7. BOHME G - *Echolaryngographie: Ein Beitrag zur Methode der Ultraschalldiagnostik des Kehlkopfes*, Laryngol Rhinol Otol, 1988, 67:551-558.
8. BRUCKNER I - *Medicina internă*, Vol 2, Ed Medicală, București, 1980.
9. BYARD R, CHAMPION M, ORIZAGA M - *Variability in the clinical presentation and endoscopic findings of esophagitis*, Endoscopy, 1987, 19:153-161.
10. CIUCHI V, MOCANU C, PREDESCU D et al - *Otorinolaringologie*, Ed Sylvi, București, 2000.

11. CERENKO D, McCONNEL F, JACKSON R - *Quantitative assessment of pharyngeal bolus driving forces*, Otolaryngol Head Neck Surg, 1989,100:57-63.
12. DENT J, KLINKENBERG-KNOL E et al - *Omeprazole in the long-term management of patients with reflux esophagitis refractory to histamine H2-receptor antagonists*, Gastroenterol Int, 1988, (Suppl) 1:A847.
13. DODDS W, KAHRILAS P, DENT J et al - *Considerations about pharyngeal manometry*, Dysphagia, 1987,1:209-214.
14. DRASOVEANU C - *Patologie ORL*, University Press, Tg Mures, 2000.
15. DRAȘOVEANU C, AȘGIAN B - *Electromiografia în diagnosticul afecțiunilor laringiene netumorale*, Otorinolaringologie, București, 1981,26:213-215.
16. DUBOSE C, GROHER G, MANN G et al - *Pattern of dysphagia recovery after thermal burn injury*, Journal of Burn Care & Rehabilitation, 2005, 26:233-237.
17. EKBERG O, HAMDY S, VOISARD V et al - *Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment*, Dysphagia, 2002, 17:139-146.
18. FAZIO R, WICKREEMESINGHE P, ARSURA E - *Ketoconazole treatment of Candida esophagitis - a perspective study of 12 cases*, Am J Gastroenterol, 1983, 78:261-268.
19. FUERDERER S, EYSEL-GOSEPATH K, SCHRODER U et al - *Retropharyngeal obstruction in association with osteophytes of the cervical spine*, The Journal of Bone and Joint Surgery, 2004, 86:837-840.
20. GÎRBEA ST - *Patologie ORL*, Ed Didactică și Pedagogică, București 1980.
21. GAVRILIU D - *Patologia esofagului*, Ed Medicală, București, 1974.
22. GRAY L - *The relationship of the "inferior constrictor swallow" and "globus hystericus" or the hypopharyngeal syndrome*, J Laryngol Otol, 1983, 97:607-618.
23. HAGG M, LARSSON B - *Effects of motor and sensory stimulation in stroke patients with long lasting dysphagia*, Dysphagia, 2004, 4:219-230.
24. HANNIG C, WÜTTGE-HANNIG A, BOCKMEYER M - *Nachweis einer höheren Inzidenz pathologischer somatischer Befunde beim Globusgefühl den Einsatz der Hochfrequenzkinematographie*, HNO, 1987, 35:296-301.
25. HUSEMANN B - *Chirurgie der Speiseröhre*, Enke, Stuttgart, 1982.
26. ISBERG A, NILSSON M, SCHIRATZKI H - *Movement of the upper esophageal sphincter and a manometric device during deglutition*, Acta Radiol Diag, 1985, 26:381-387.
27. JAHNKE V - *Globusgefühl und unklare Schluckbeschwerden*, in: Ganz H Schaizle W (Hrsg) - HNO Praxis Heute, 6, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1986, 547-61.
28. JANISCH H - *Pathophysiologische Grundlagen von Motilitätsstörungen im Ösophagus*, Z Gastroent, 1986, 24:17-23.
29. KAWASHIMA K, MOTOHASHI Y, FUJISHIMA I - *Prevalence of dysphagia among community-dwelling elderly individuals as estimated using a questionnaire for dysphagia screening*, Dysphagia, 2004, 4:266-271.
30. KOELZ H, SIEWERT J, BLUM A - *Therapie der Refluxkrankheit*, Dtsch Med Wochenschr, 1986, 111:105-117.
31. KENDALL KA, LEONARD RJ - *Bolus transit and airway protection coordination in older dysphagic patients*, The Laryngoscope, 2001, 11:2017-2021.
32. LANGMORE S, SCHATZ K, OLSEN N - *Fiberoptic endoscopic examination of swallowing: a new procedure*, Dysphagia, 1988, 2:216-219.
33. LESLIE P, DRINNAN MJ, FINN P et al - *Reliability and validity of cervical auscultation: a controlled comparison using videofluoroscopy*, Dysphagia, 2004, 19:231-240.
34. LEVINE P - *Swallowing disorders following skull base surgery*, Otolaryngol Clin North Am, 1988, 21:751-759.
35. LOGEMANN J - *Swallowing physiology and pathophysiology*, Otolaryngologie Clin North Am, 1988, 21:613-623.
36. McCONNEL F, CERENKO D, HERSH R et al - *Evaluation of pharyngeal dysphagia with of monofluorography*, Dysphagia, 1988, 2:187-195.
37. MONTAGUE ML, DAVIS BC, RIAH E et al - *Conservative management of a large postlaryngectomy neopharyngeal diverticulum*, Dysphagia, 2004, 4:256-258.
38. NGUYEN NP, MOLTZ CC, FRANK C et al - *Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer*, Annals of Oncology, 2004, 15:383-388.
39. NIEMANN H, JAKOB C - *Radiomanometrie*, Electromedica, 1971, 2:61-75.
40. NILSSON M, ISBERG A, SCHIRATZKI H - *The hypopharyngeal diverticulum*, Acta Otolaryngol, 1988, 106:314-320.
41. OLSON N - *The problem of gastroesophageal reflux*, Otolaryngol Clin North Am, 1986, 19:119-133.
42. Ono T, Hori K, Nokubi T - *Pattern of tongue pressure on hard palate during swallowing*, Dysphagia, 2004, 4:259-264.
43. PARKER C, POWR M, HAMDY S - *Awareness of dysphagia by patients following Stroke Predicts Swallowing Performance*, Dysphagia, 2004, 19:28-35.
44. POPESCU CR - *Tratamentul complex al cancerului de laringe*, Ed SAS, București, 1994.
45. RICHARDSON BE, HEYWOOD BM, SIMS HS et al - *Laryngopharyngeal reflux - trends in diagnostic interpretation criteria*, Dysphagia, 2004, 19, 248-255.
46. RICHTER E, LIERSE W - *Radiologische Anatomie des Neugeborenen*, Ed Urban&Schwarzenberg, Munchen, 1989.
47. SARAFOLEANU D - *Otorinolaringologie*, Ed Medicală, București, 1993.
48. SARAFOLEANU D - *Explorarea paraclinică și funcțională în ORL*, Vol 1-2, Ed Didactică și Pedagogică, București, 1999.
49. SEIDL RO, NÜSSER-MÜLLER BUSCH R, ERNST A - *The influence of tracheotomy tubes on the swallowing frequency in neurogenic dysphagia*, Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2005, 132:484-486.
50. STELZNER F, LIERSE W, MANNFRAHS F - *Die hypoganglionäre Hochdruckzone (Ösophagusmund) und ihre Blutgefäßversorgung*, Langenbecks Arch Chir, 1986, 367:187-196.
51. TAGUCHI A, HYODO M, YAMAGATA T et al - *Age related remodeling of the hypopharyngeal constructor muscle and its subneural apparatuses: a scanning electron microscopical study in rats*, Dysphagia, 2004, 19:241-247.
52. THUMFART W, POTOTSCHNIG C - *Spezielle Untersuchungstechniken bei Schluckstörungen beim Globuspharyngitis*, 2 Interdisziplinäres Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Schluckstörungen, München, 18-19 Februar 1989.
53. THUMFART W, STENNERT E - *Verletzungen und Frakturen des Felsenbein und der angrenzenden Schädelsbasis*, Arch Oto Rhino Laryngol, 1988, Suppl 1:81-166.
54. VAKIL NB, TRAXLER B, DOUGLAS L - *Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity and response to proton pump inhibitor treatment*, Clinical Gastroenterology and hepatology, 2004, 2:665- 668.
55. ZENNER HP - *Otorinolaringologie*, Ed Mirtom, Timișoara, 2004.

Bazele electrofiziologice și modificările undeii T

M. Drăgan

Conform concepției clasice vectorii undeii T ar fi în exclusivitate vectori de repolarizare ce ar lua naștere din cauza repolarizării mai întârziate a straturilor subendocardice supuse presiunii intracavitare crescute în raport cu straturile subepicardice.

Actualmente se consideră că înscrisura undeii T corespunde unui moment de sumă vectorială, când miocardul ventricular este împărțit în teritorii complet sau parțial repolarizate și teritorii depolarizate.

Studii teoretice și experimentale sugerează că repolarizarea ventriculară s-ar produce într-un mod nelinear și inhomogen. Drept consecință, măsurătorile spațiale ale repolarizării care au luat în considerare complexitatea undeii T utilizând vectorul (axa) acesteia au demonstrat utilitatea și acuratețea acestui marker ECG de suprafață.

Devierile spațiale ale axei undeii T, măsurabile și reproductibile, susțin utilizarea ei în cercetările clinice și epidemiologice.

Cuvinte cheie: electrocardiografie, repolarizare, undă T, vector

According to the classic conception, the T wave vectors would be exclusively repolarization vectors that would appear because of the delayed repolarization of the subendocardic layers, exposed to the intracavitary pressure, which is increased comparing to the subepicardic layers.

Nowadays it is considered that the inscription of the T wave is corresponding to a moment of vectorial summation.

Theoretical and experimental studies suggest that ventricular repolarization occurs in a nonlinear and inhomogeneous fashion. As a consequence, spatial measures of repolarization that take into account T-wave complexity using the T-wave vector (axis) should be more accurate and useful surface ECG markers.

Spatial T wave axis deviation, with its good measurement and repeatability properties, supports its use in clinical and epidemiological research.

Key words: electrocardiography, T wave, repolarization, vector

Compoziția diferită a mediului intra- și extracelular și caracterul de membrană semipermeabilă al membranei celulare, face ca sarcinile electrice să fie repartizate inegal de cele două părți ale membranei celulare, atât în timpul repausului, cât și al activității specifice a celulei.²⁵

În repaus (diastolă) există un potențial (transmembranic) de repaus, interiorul celulei fiind electronegativ (-80 - -90 mV) în raport cu exteriorul celulei, acesta din urmă fiind considerat ca având un potențial de reper (nivel zero relativ). Potențialul de repaus este o formă specială a potențialului de difuziune și de membrană. El depinde în mod net predominant de gradientul (diferența) de concentrație, de o parte și de alta a membranei, a ionilor de K, având aproape aceeași valoare cu forța electromotrice calculată prin ecuația lui Nernst pentru concentrațiile potasiului:

$$PR = \frac{RT}{F} \ln \frac{a_{Ke}}{a_{Ki}}$$

Pentru a defini influența gradientelor ionice și a permeabilității principalilor ioni asupra potențialului de repaus este utilă ecuația Goldman-Hodgkin-Katz:

$$PR = \frac{RT}{F} \ln \frac{PK \cdot a_{Ke} + P_{Na} \cdot a_{Na} + P_{Cl} \cdot a_{Cli}}{PK \cdot a_{Ki} + P_{Na} \cdot a_{Nai} + P_{Cl} \cdot a_{Cle}}$$

în care, R = constanta gazelor, F = numărul Faraday, T = temperatura absolută, PK, P_{Na}, P_{Cl} = permeabilitatea membranei pentru ionii respectivi, a_i, a_e = activitatea internă și externă a ionilor. Această relație este valabilă numai în cazul în care nu există un curent net. Dacă P_{N₂} și P_{Cl} sunt zero, interrelația se reduce la ecuația lui Nernst pentru K⁺.

Deși utilă în explicarea potențialului de repaus, ecuația Goldman-Hodgkin-Katz cuprinde doar unele aspecte implicate în producerea sa; astfel, nu este considerat rolul Ca⁺⁺ și al altor cationi bivalenți, ca și al schimburilor electrogenice Na⁺ - Ca⁺⁺. Magneziul este principalul ion divalent intracelular și este în majoritate legat, fracțiunea importantă în procesele fiziologice fiind însă cea liberă; rolul în calitate de cofactor metabolic, mai ales în reacțiile care implică transferul fosfaților, este menționat de tot mai multe studii.²⁵

Interesul acordat implicațiilor clinice ale modificărilor Mg^{++} la nivelul miocardului se datorează faptului că pacienții cu un deficit al acestui ion au o frecvență cardiacă crescută și tendința la tahicardii paroxistice cu scurtarea perioadei refractare absolute. Afecțiunile ischemice miocardice și moartea subită sunt mai frecvente în zonele în care apa este săracă în Mg^{++} , la acești indivizi conținutul total al acestui ion în miocard este mai scăzut cu 12-38%, concomitent cu o creștere a Ca^{++} . Nu există însă studii care să coreleze astfel de situații cu conținutul Mg^{++} liber la nivel celular. Pierderea de Mg^{++} este unul din semnele cele mai precoce ale leziunilor miocardice, în cursul hipoxiei refluxul dublându-se. Conținutul în Mg^{++} al miocardului este semnificativ redus după perioadele de ischemie, ceea ce se asociază cu creșterea efluxului și depleția tisulară de K^+ . O explicație plauzibilă ar fi faptul că, în cursul ischemiei și hipoxiei, producția și conținutul de ATP scad.⁶

În timpul activității specifice a celulei (fibre) determinată de mișcări ionice transmembranare complexe, la care participă diverse canale ionice se produce o modificare importantă a potențialului membranei celulare: potențialul de acțiune. Potențialul interiorului celulei devine electropozitiv (+31 mV), amplitudinea de ansamblu a potențialului de acțiune având deci aproximativ 120 mV. Deoarece în timpul activității specifice se pierde polarizarea de repaus a

membranei - care corespunde echilibrului electric de fond - procesul se numește depolarizare.¹⁴

Urmează apoi o revenire progresivă spre nivelul zero și apoi spre valoarea inițială de repaus a potențialului intracelular (-90 mV); acest proces de reîntoarcere la polaritatea echilibrului electric de fond se numește repolarizare.

Curba grafică a potențialului de acțiune are următoarele elemente componente^{11,25} (Figura 1):

-faza 0 - de depolarizare (ascensiune), foarte scurtă (în medie, în jur de 2 msec) - reprezentată de o undă rapidă și pozitivă, desemnând depolarizarea rapidă membranară, cu deschiderea canalelor voltaj dependente și intrarea brutală a Na^+ (influx rapid) în fibra musculară atrială și ventriculară și în celele sistemului His - Purkinje (Figura 2). Pătrunderea Na^+ în cursul acestei faze deși inversează polaritatea membranară și realizează așa-numitul "overshoot" ce atinge o valoare de +20mV, nu mărește activitatea sa intracelulară cu mai mult de 10%.

-faza 1 - de ușoară scădere (împreună cu porțiunea terminală a fazei 0 formează un vârf: suprapotențialul) - desemnând repolarizarea rapidă precoce și tranzitorie, respectiv revenirea către nivelul 0. Se datorește atât scăderii permeabilității pentru Na^+ , cât și curentului dinamic pozitiv realizat de K^+ (IKt) la care se asociază curentul spre exterior generat de deschiderea canalelor de Cl^- care-i permit acestuia să pătrundă în celulă conform gradientului de concentrație.

-faza 2 "de platou" - este caracteristică celulelor miocardice al căror potențial de acțiune are o durată lungă, menținând nivelul acestuia în jur de zero pentru o durată de peste 100msec. La aceasta contribuie existența mai multor tipuri de canale de K^+ care fie că se activează încet (IKs), fie se inactivează rapid (IKr), sau conduc mai puțin curent la potențiale pozitive. Curentul depolarizant (spre interior) ce apare la începutul platoului este realizat de Ca^{++} prin canalele lente activate de potențialele membranare mai depolarizate decât cele necesare pentru curentul de Na^+ . (Figura 2) La menținerea platoului contribuie și curentul rectificator anormal spre interior (IK_i).

-faza 3 - de repolarizare este generată de fluxul spre exterior al K^+ de canale, cel mai important rol jucându-l curentul rectificator întârziat sau tardiv IK care se deschide la sfârșitul platoului, fiind influențat de cAMP și protinkinaza C. La sfârșitul fazei 3 intervine pompa de Na^+/K^+ -ATP dependentă care va restabili echilibrul ionic transmembranar scoțând din celulă Na^+ intrat în faza 0 și reintroducând în celulă K^+ ieșit în faza 3. Repolarizarea este controlată de trei tipuri de canale de K^+ (IK1, ITo, IK). La multe celule cardiace mărimea IKr- componentă rapidă a IK- constituie determinanta majoră a duratei potențialului de acțiune.

-faza 4 - de repaus, în care membrana se reîntoarce la potențialul său de repaus negativ în timpul diastolei electrice, desemnând potențialul de membrană de repaus și depolarizarea diastolică.

Caracterele potențialului de repaus și ale celui de acțiune sunt strâns corelate de modificările concentrației

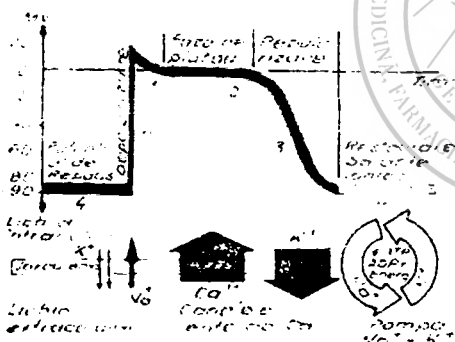


Figura 1. Potențialul de acțiune²⁵

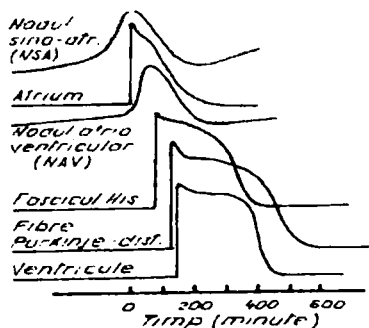


Figura 2. Morfologia potențialelor de acțiune cardiace în funcție de teritoriul de înregistrare²⁵

ionilor în mediul intra- și extracelular.

În mediul extracelular predomină ionii de Na (10-12:1) și Cl, pe când în mediul intracelular predomină ionii de K (1:30-35).

În timpul depolarizării (faza 0) se produce o pătrundere bruscă de ioni de Na în interiorul celulei. În cursul repolarizării (sfârșitul fazei 2 și mai ales faza 3) se produce o ieșire de ioni de K din celulă. În timpul diastolei se produce în mod mai lent un proces invers: reîntră ionii de K în celulă și ies ionii de Na.^{13,15,16}

Amplitudinea potențialului de acțiune depinde în mod predominant de gradientul de concentrație a ionilor de Na, având aproape aceeași valoare cu forța electromotrică calculată prin formula lui Nernst pentru concentrațiile natriului.

Pentru a controla fluxul ionic prin membrană, celula folosește molecule proteice constituite în: *pompe* care utilizează energia eliberată de ATP pentru a mișca moleculele împotriva potențialului electrochimic; *dispozitive de schimb* care folosesc energia gradientelor existente pentru a transporta anumite molecule una câte una; *canale* constituite ca niște pori, cu o anumită selectivitate pentru diferiți ioni, care folosesc gradientele existente pentru a-i transporta rapid prin membrană, cu ajutorul lor se generează potențialele de acțiune și se controlează o mare varietate de alte fenomene electrice celulare. Ele sunt alcătuite din spațiile realizate de configurația moleculară a unor proteine glicozilate compuse din mai multe peptide, spații ce conțin apă în care ionii se pot hidrata.²⁵

Posibilitatea modificării peptidelor componente la nivel posttranscripțional are importanță deosebită deoarece în acest mod celula miocardică poate selecta dintr-un număr de produse ale diferitelor gene pentru sinteza fiecărui tip de canal ionic. Astfel sinteza unor canale anormale de K⁺ ca răspuns la solicitările cardiace ar putea fi responsabilă de anomalii atât de variabile ale repolarizării exprimate prin modificări ale unei T pe ECG.²⁵

În afară de canalele pentru transportul unor ioni există și numeroși receptori pentru interceptarea semnalelor transmise de neurotransmițători, hormoni, mediatori sau alte substanțe active.

Marea inegalitate a concentrației ionilor de Na și K în cele două medii și deplasarea ionilor contra gradientului de concentrație se datorește unor sisteme de transport membranar, cel mai important fiind pompa de Na⁺ - K⁺ deoarece energia potențială reprezentată de gradientul ionic al Na⁺ joacă un rol central în menținerea compoziției celulare participând indirect la reglarea contractilității.

Acest gradient ionic este esențial pentru activitatea electrică a inimii, asigurând fluxul de Na⁺ care generează curentul depolarizant major la celulele miocardice contractile sau la celulele cu conducere rapidă ale sistemului His-Purkinje. Rolul direct al pompei este acela de a elimina din citosol micile cantități de Na⁺ care au pătruns în celulă în timpul potențialului de acțiune și de a readuce K⁺ pierdut în cursul repolarizării, mișcări ce au loc împotriva

gradientelor de concentrație ale acestor ioni. Caracterul reogenic al pompei de Na⁺ - K⁺ tinde să crească negativitatea interiorului celular și deci să păstreze potențialul de repaus normal. Deși potențialul generat de pompă este relativ mic (probabil sub 10 mV), el poate avea uneori o importanță deosebită. La celulele lezate la care potențialul de repaus scade, inhibarea pompei poate contribui la depolarizarea lor, favorizând aritmiile în cazul ischemiei miocardice.

În momentul și punctul de excitare a celulei (fibrei) rezistența electrică a membranei scade brusc (la 1% față de valoarea de la începutul diastolei), probabil prin divizarea bruscă a orientării spațiale a catenelor laterale polare ale lanțurilor proteinice din membrana celulară; modificarea amplitudinii rezistenței membranei explică posibilitatea pătrunderii bruște a ionului de Na în celulă.

În fibrele dotate cu capacitate de automatism (formarea autonomă a excitației) se constată că în diastolă se produce o depolarizare lentă (linia diastolică a potențialului înregistrat este oblic ascendentă), de la nivelul minim de la începutul diastolei, până la un nivel la care se declanșează brusc o depolarizare rapidă, "explozivă"; acesta este pragul de excitație. Nivelul minim diastolic, pragul de excitație și panta depolarizării lente diastolice sunt influențate de variațiile concentrației ionului de Ca (mai puțin de alți ioni), de tonusul simpatic sau parasimpatic (inclusiv influența mediatorilor chimici corespunzători: acetilcolina și catecolaminele), de temperatura ambiantă, de unele droguri antiaritmice etc.

Cu cât rata de creștere a potențialului de repaus este mai mare, iar panta sa de ascensiune este mai abruptă, cu atât este mai frecvent și numărul stimulilor depolarizanti emiși de celulele pace-maker respective. Automatismul unei celule pace-maker poate fi deprimat prin creșterea (coborârea) potențialului maxim de repaus, prin ascensiunea nivelului potențialului prag și prin diminuarea pantei de depolarizare diastolică lentă. Exagerarea automatismului unei celule pace-maker rezultă în urma scăderii (ascensiunii) potențialului de repaus, a coborârii nivelului potențialului prag și accentuării pantei de depolarizare diastolică lentă, care devine mai abruptă.

Potențialul de repaus sau de maximă electronegativitate intracelulară variază de la o regiune a sistemului excitoconductor la alta, valoarea oscilând între - 50 mV până la - 60 mV în nodul sinusal, - 60 mV până la - 70 mV în nodul atrioventricular, și de - 90 mV până la - 95 mV în celulele Purkinje. În miocardul atrial și ventricular valoarea potențialului de repaus este de - 80 mV până la - 90 mV.

În celulele cardiace fără proprietăți de automatism potențialul de repaus este constant în tot timpul diastolei, activarea acestor celule este stimulată de curentul de depolarizare provenit din celulele învecinate, curent care produce creșterea potențialului endocavitar la nivelul pragului de excitație.

Viteza de propagare a excitației este cu atât mai mare cu cât faza 0, de depolarizare, are o viteză

ascensională mai mare, iar țesuturile au o excitabilitate mai accentuată.¹⁶

Propagarea excitației prin celulă (fibră) se face conform legii "totul sau nimic", adică o excitație oarecare determină depolarizarea numai dacă depășește un anumit nivel de intensitate (pragul de excitație); depolarizarea într-un punct al celulei induce depolarizarea completă în punctele alăturate și așa mai departe la celulele învecinate, fără pierdere de intensitate pe parcurs.

În timpul fazelor 0, 1 și 2, până când curba potențialului de acțiune scade la aproximativ -50 mV, orice nouă excitație aplicată nu poate declanșa o nouă activare a fibrei: faza refractară absolută. În continuare, pentru scurt timp, până când curba potențialului de acțiune revine la nivelul de repaus, o nouă excitație va determina doar o depolarizare incompletă: faza refractară relativă. După ce s-a revenit la polarizarea de repaus, orice excitație capabilă să ridice potențialul intracelular peste pragul de excitație (aproximativ -60 mV) va da naștere unei activări complete a fibrei: faza receptivă sau faza recuperată.

Electrogenza undeii T

Procesul de repolarizare este în mod obișnuit cuantificat prin electrocardiografia standard cu 12 derivații, raportându-se în funcție de intervalul QT, segmentul ST și unda T.^{22,23,29,31}

Conform concepției clasice vectorii undeii T ar fi în exclusivitate vectori de repolarizare ce ar lua naștere din cauza repolarizării mai întârziate a straturilor subendocardice supuse presiunii intracavitare crescute în raport cu straturile subepicardice. O asemenea concepție este numai parțial adevărată, ea fiind unilaterală. Există și cazuri cum ar fi stenza aortică cu unde T inversate la care secvența repolarizării ar fi similară cu cea a depolarizării.²⁵

Studii teoretice și experimentale sugerează că repolarizarea ventriculară s-ar produce într-un mod nelinear și inomogen.^{3,12,19,20} Drept consecință, măsurătorile spațiale ale repolarizării care au luat în considerare complexitatea undeii T utilizând vectorul (axa) acesteia au demonstrat utilitatea și acuratețea acestui marker electrocardiografic de suprafață față de modificările intervalului QT.^{5,30} Actualmente se consideră că înscierea undeii T corespunde unui moment de sumă vectorială, când miocardul ventricular este împărțit în teritorii complet sau parțial repolarizate și teritorii depolarizate. Astfel:

- septul interventricular și zonele periapicale sunt electropozitive, ele fiind complet repolarizate;

- pereții ventriculi liberi sunt parțial repolarizați deoarece sunt repolarizați (electropozitivi) în straturile subepicardice și depolarizați (electronegativi) în straturile subendocardice a căror recuperare se face mai lent;

- zonele posterobazale sunt încărcate electronegative, ele fiind complet depolarizate.

Între aceste zone de polaritate diferită iau naștere forțe de atracție electrostatică, dintre vectorii parțiali

care se creează în acest moment, cei mai importanți fiind cei bazo-apicali a căror apariție este favorizată și de faptul că miocardul ventricular se află în plină contracție (sistolă). Rezultanta acestora se constituie ca axa undeii T care este orientată în raport cu coordonatei planului frontal la stânga și în jos (similar axa undeii P și a complexului QRS). O asemenea orientare axială arată că recuperarea ventriculară se realizează în aceeași direcție și ordine ca depolarizarea. Sunt păreri care susțin că vectorii bazo-apicali ar fi responsabili mai ales de înscierea celei de a doua părți a undeii T (vârful și versantul final), pe când versantul său inițial (panta lentă) ar fi generată de forțe parietale, așa cum susținea teoria clasică.⁴

Rezultă că depolarizarea și repolarizarea miocardului ventricular se realizează nu numai secvențial (teritoriu cu teritoriu), ci în plus cele două procese sunt într-o continuă intricare; acest caracter al activității bioelectrice ai cordului ține de:

- dinamica proceselor bioelectrice la nivelul membranei celulare, respectiv de fazele potențialului de acțiune; aceasta stă la baza recuperării sau repolarizării secvențiale a teritoriilor ventriculare deja repolarizate;

- masa crescută de miocard ventricular activabil care necesită un timp relativ crescut pentru ca unda de excitație să ajungă la cele mai îndepărtate teritorii, timp în care teritoriile depolarizate inițial sunt deja repolarizate, între primele și ultimele zone activabile existând deci un decalaj din punct de vedere al activității bioelectrice.²⁵

Diverse studii clinice au demonstrat că axa undeii T reflectă modificări asociate cu influențe autonome adaptative^{7,18}, hipertensiunea sistemică^{8,9}, ocluzia coronariană^{17,21,24} și microalbuminuria la indivizi fără diabet zaharat.¹⁰ Mai mult chiar, s-a arătat recent că devierile spațiale ale axei undeii T sunt măsurabile și reproductibile^{29(citat de 28)}, o descoperire care susține utilizarea ei în cercetările clinice și epidemiologice.

Modificările electrogenezei miocardice sunt în directă relație nu numai cu intensitatea hipoxiei, ci și cu modul ei de instalare (lent sau brutal). În general hipoxia moderată afectează numai desfășurarea procesului de repolarizare, pe când hipoxia severă alterează ambele componente ale electrogenezei - depolarizarea și repolarizarea.²

În cea ce privește corelarea anomaliilor cardiace simulate pe calculator (infarct miocardic, hipertrofie ventriculară, tulburări de conducere) cu potențialele de suprafață, studiile au arătat că aceasta este posibilă; s-a demonstrat astfel că scurtarea duratei potențialului de acțiune produce unde T ample, în timp ce alungirea sa produce unde T inversate. Simularea necrozei produce unde Q adânci.

În unele cazuri de alterare a secvenței de activarea ventriculară, așa cum se întâmplă în pacing-ul ventricular, tahicardiile ventriculare, extrasistolele ventriculare sau în blocul intermitent de ramura stângă, apar și alterări ale secvenței de repolarizare caracterizate prin modificări secundare ale undeii T. Când depolarizarea revine la normal după o perioadă de

depolarizare anormală, se poate observa că modificările de repolarizare persistă. Acest fenomen a fost denumit "memorie cardiacă".

Modificările se dezvoltă progresiv, mai ales în cursul perioadelor de pacing ventricular, în urma unei adevărate "acumulări" și pot persista zile sau săptămâni.

Mecanismele "memoriei cardiace" nu sunt prea clare, ele fiind probabil multifactoriale. Au fost implicate canalele de K^+ responsabile de curenții tranzitori spre exterior sau modificările expresiei genelor și ale sintezei proteice.

Participarea curenților tranzitori este susținută de observația că memoria cardiacă poate fi abolită prin tratarea cu 4-aminopiridină care blochează acești curenți.²⁶

În aceste condiții este greșit să interpretăm modificările undei T ca patologice, având drept cauză ischemia miocardică. Ele par a fi mai degrabă consecința unei adaptări fiziologice care are la bază heterogenitatea duratei potențialelor de acțiune în diferitele straturi ale peretelui ventricular.²⁵

Au fost de asemenea descrise modificări ale perfuziei miocardice, ale efectelor simpatică ca și ale orientării miofibrilelor legate de pacing. Modificările electrice post pacing se însoțesc și de modificări mecanice ce interesează mai ales umplerea ventriculară rapidă, definindu-se chiar conceptul de "cuplu electromecanic diastolic". În aceste condiții memoria cardiacă ar avea atât o componentă electrică cât și una mecanică, a căror importanță clinică rămâne de stabilit.

BIBLIOGRAFIA

1. AGRAOU B, AGRAOU H, BODART JC et al - *Ischemic pseudo-normalization of T waves and ST segment*, Ann Cardiol Angeiol, 1999, 48:583-585
2. AKASAKA T, YOSHIKAWA J, YOSHIDA K et al - *Mechanical and electrocardiographic sequence of coronary artery occlusion: an echocardiographic study during coronary angioplasty*, J Cardiogr, 1986, 16:819-830.
3. ANTZELEVITCH C, SICOURI S, LITOVSKY SH, ET AL - *Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells*. Circulation Res 1991;69:1427-1449.
4. BADILINI F, FAYN J, MAISON-BLANCHE P, ET AL - *Quantitative aspects of ventricular repolarization: relationship between three-dimensional T wave loop morphology and scalar dispersion*. Ann Noninv Electrocardiol 1997, 2:146-157.
5. BARR RC - *Genesis of ECG*, in *Comprehensive electrocardiology*, Ed. P. W. Macfarlane, T. D. Lawrie, Pergamon Press, N.Y. 1989;:129-152.
6. BARTOȘ DANIELA - *Moartea subită cardiacă. Compendiu de boli cardiovasculare*, Editura Universitară Carol Davila, București, 2000, 305-312.
7. BATCHVAROV V, DILAVERIS P, FARBOM P, ET AL - *New descriptors of homogeneity of the propagation of ventricular repolarization*. Pacing Clin Electrophysiol 2000, 23:1968-1972.
8. DILAVERIS P, GIALAFOS E, PANTAZIS A, ET AL - *The spatial QRS-T angle as a marker of ventricular repolarisation in hypertension*. J Human Hypertens 2001, 15:63-70.
9. DILAVERIS P, GIALAFOS E, POLONIECKI J, ET AL - *Changes of the T-wave amplitude and angle: an early marker of altered ventricular repolarization in hypertension*. Clin Cardiol 2000, 23:600-606.
10. DIERCKX GF, HILLEGE ILL, VAN BOVEN AJ, ET AL - *Relationship between albumin in the urine and electrocardiographic markers of myocardial ischemia in patients without diabetes mellitus*. Am J Cardiology 2001, 88:771-774.
11. DOROBANȚU MARIA - *Compendiu de boli cardiovasculare*, Ed. Universitară "Carol Davila", București 2004 : 110
12. FRANZ MR, BARGHEER K, RAFFLENBEUL W, HAVERICH A, ET AL - *Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms: direct evidence for the genesis of the T wave*. Circulation 1987, 75:379-386.
13. GARNIER D, ROUGIER O, GARGOUIL YM, ET AL - *Analyse electrophysiologique du plateau des réponses myocardiques, mise en évidence d'un courant lent entrant en absence d'ions bivalents*. Eur J Physiol. 1969, 313:321-342.
14. GEORGESCU IMG, ARSENESCU CATALINA - *Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore*, Editura Polirom, București, 2001.
15. HESS P, TSJEN RM - *Mechanism of ion permeation through calcium channels*. Nature, 1984, 309:453-456.
16. HOFFMAN BF, SICKLING EE - *Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle*. Am J Physiol, 1956, 186:317-324.
17. KARDYS I, KORS JA, VAN DER MEER IM, ET AL - *Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population*. Eur Heart J 2003, 24:1357-1364.
18. LEHMANN MH, YANG H - *Sexual dimorphism in the electrocardiographic dynamics of human ventricular repolarization: characterization in true time domain*. Circulation 2001, 104:32-38.
19. MALIK M, BATCHVAROV VN - *Measurement, pretation and clinical potential of QT dispersion*. J Am Coll Cardiology 2000, 36:1749-1766.
20. MERRI M, BENHORIN J, ALBERTI M, ET AL - *Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization*. Circulation 1989, 80:1301-1308.
21. NOWINSKI K, JENSEN S, LUNDAHL G, ET AL - *Changes in ventricular repolarization during percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans assessed by QT val, QT dispersion and T vector loop morphology*. J Intern Med 2000, 248:126-136.
22. RAUTAHARJU PM - *QT and dispersion of ventricular repolarization: the greatest fallacy in electrocardiography in the 1990s*. Circulation 1999, 99:2477-2478.
23. RAUTAHARJU PM - *Why did QT dispersion die?* Card Electrophysiol Rev 2002, 6:295-301.
24. RUBULIS A, JENSEN J, LUNDHIL G, ET AL - *T vector and loop characteristics in coronary artery disease and during acute ischemia*. Heart Rhythm 2004, 1:317-325.
25. SABĂU M - *Fiziologia inimii*, Editura University Press, Tg Mureș, 1999, 30, 42, 65, 126, 127.
26. SURAWICZ B - *The pathogenesis and clinical significance of primary T-wave abnormalities*. In *Advances in Electrocardiography* Edited by: Schlant RC. Grune & Stratton, New York; 1972.
27. VAIDEAN GEORGETA D, PENTTI M RAUTAHARJU, RONALD J PRINEAS ET AL - *The association of spatial T wave axis deviation with incident coronary events. The ARIC cohort*. BMC Cardiovascular Disorders 2005, 5:2, 1-12.
28. WAGNER GS - *Mariotti Practical Electrocardiography*, Williams-Wilkins, 2000, 37-45.
29. ZABEL M, ACAR B, KLINGENHEBEN T, ET AL - *Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction*. Circulation 2000, 102:1252-1257.
30. ZAREBA W, MAISON-BLANCHE P, LOCATI E - *Noninvasive Electrocardiology in Clinical Practice*. Armonk, NY, Futura Publishing Company, 2001.

Rolul ecografiei în diagnosticul tumorilor la copil

Oana Mărginean

Diagnosticul unei neoplazii este foarte important a se stabili cât mai precoce, deoarece incidența neoplaziilor la copii este de 1 la 600 de copii.

Ecografia, mâna prelungită a specialistului, este prima alegere printre investigațiile imagistice într-o neoplazie pentru că nu este dureroasă, nu implică iradiere, necesită minimă pregătire și este relativ ieftină.

Leucemia, cea mai frecventă neoplazie la copil, se caracterizează ecografic prin splenomegalie omogenă și adenopatie hilară sau retroperitoneală.

Limfoamele, a treia neoplazie la copil apar ecografic ca zone focale hipoecogene într-o masă tumorală mare, cu arii anecogene datorate necrozelor. Neuroblastomul apare ca o masă neomogenă ce conține arii hiperecogene datorate calcificărilor și arii hipoecogene datorate hemoragiilor, necrozelor, modificărilor chistice.

Ecografia în nefroblastom evidențiază o masă tumorală ecogenă omogenă sau inomogenă cu arii transonice de necroză, hemoragie, sau hiperecogene cu grăsimi și calcificări.

Hepatoblastomul, pancreatoblastomul, tumori mai puțin frecvente apar ecografic ca formațiuni tumorale hiper- și hipoecogene cu modificări ale conturului. Caracterele ecografice ale maselor tumorale fiind destul de caracteristice, de multe ori ecografia pune cu mare probabilitate diagnosticul formațiunii tumorale.

Cuvinte cheie: ecografie, neoplazie, copil

The early diagnosis of neoplasms in childhood is very important, their incidence being 1 in 600 children. Ultrasound imaging, the extension of the specialist's hand is the first choice among imaging techniques in case of a neoplasm, because it is not painful, does not irradiate, requires minimal training and it is relatively cheap.

Leukaemia the most frequent neoplasm in childhood is characterized in ultrasound imaging by homogeneous splenomegaly and hilar or retroperitoneal adenopathy.

Lymphomas the third most frequent neoplasms in childhood appear at ultrasound as focal hypoechogenic zones in a big tumoral mass with anechogenic areas due to necroses.

Neuroblastoma appears as an inhomogeneous mass containing hyperechogenic areas due to calcification and hypoechogenic areas due to bleeding, necrosis and cystic alterations.

Ultrasonography shows in nephroblastomas an echogenic, homogeneous or inhomogeneous tumoral mass with transonic areas of necrosis, bleeding or hyperechogenic areas with fat and calcifications.

Hepatoblastoma and pancreatoblastoma, which appear with less frequency, are hyper- and hypoechogenic tumours with modified outlines.

Since the ultrasonographic appearance of tumoral masses is sufficiently characteristic, often a simple ultrasonography is sufficient to diagnose a tumoral mass with high probability.

Key words: ultrasonography, neoplasm, childhood

Bolile neoplazice, deși cu o incidență mult mai mică la copil decât la adult, apar totuși într-o proporție de 1 la 600 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 15 ani. De aceea este foarte important de a stabili cât mai precoce diagnosticul neoplaziei.

Ecografia, mâna prelungită a specialistului, este prima alegere printre investigațiile imagistice într-o neoplazie, deoarece nu implică iradiere, nu este dureroasă, cere o minimă pregătire și este relativ ieftină. Nu necesită sedare și permite o vizualizare corespunzătoare a organelor interne.

Dintre neoplaziile cele mai frecvente ale copilului amintim: leucemiile (cele mai frecvente), limfoamele

Hodgkiniene și nonhodgkiniene, neuroblastomul, nefroblastomul, rabdomiosarcomul, tumorile hepatice, etc.

În continuare voi expune succint aspectele clinice și caracteristicile ecografice ale principalelor malignități la copil.

1. Leucemia

Leucemia este cea mai frecventă neoplazie la copil. Este o afecțiune caracterizată prin proliferare neoplazică a precursorilor leucocitari atât în măduva osoasă cât și în sistemul reticulohistiocitar.

Aspectul ecografic în leucemie variază cu stadiul terapeutic:

– înainte de începerea tratamentului chimioterapic, splina este omogenă, hipoecogenică și se asociază și adenopatie hilară sau retroperitoneală^{2,10,20} (Figura 1).

– în cursul tratamentului, splina scade în mărime și ecogenitatea revine la normal.^{10,24}

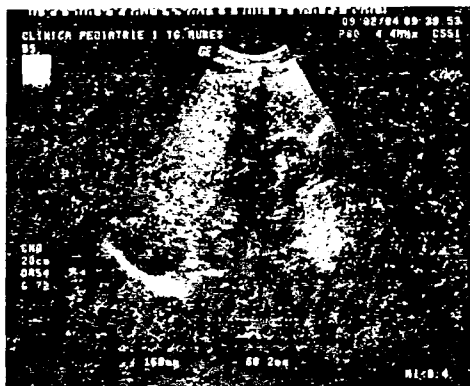


Figura 1. Splenomegalie marcată într-o leucemie acută limfoblastică

2. Limfoamele ocupă locul III în neoplaziile copilului. Pot fi hodkiniene și nonhodkiniene.

Limfomul hodgkinian se caracterizează prin ganglioni măriți nedureroși, astenie, anorexie, scădere ponderală, febră, transpirații nocturne, prurit.

Limfomul nonhodgkinian se caracterizează prin tuse, dispnee, tumefieri în regiunea facială, dureri și distensie abdominală, vărsături, constipație, adenomegalie, masă tumorală mediastinală, pleurezie, masă tumorală abdominală, ascită, hepatosplenomegalie. Se localizează în orice zonă cu țesut limfatic (ganglioni limfatici, inelul Waldeyer, plăcile Peyer, ficat, splină, etc).

Limfomul splenic

Afectarea splinei în limfoame este de 1/3 din cazuri în boala Hodgkin și doar 15% în limfomul nonHodgkin.²⁵ Splina poate fi infiltrată difuză sub forma unor mase unice sau multiple. Atunci când leziunea este focală, ecografic se evidențiază leziuni hiperecogene și se asociază cu adenopatie în hilul splenic (Figura 2, 3).

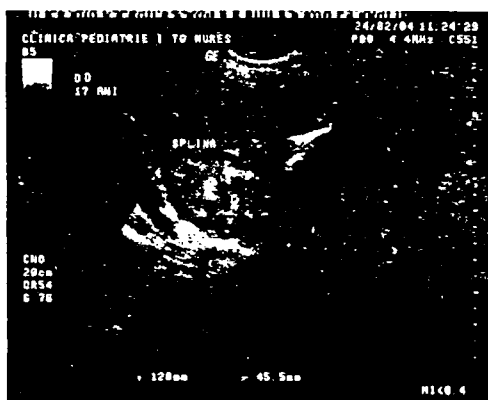


Figura 2. Limfom splenic (Limfom Hodgkin)

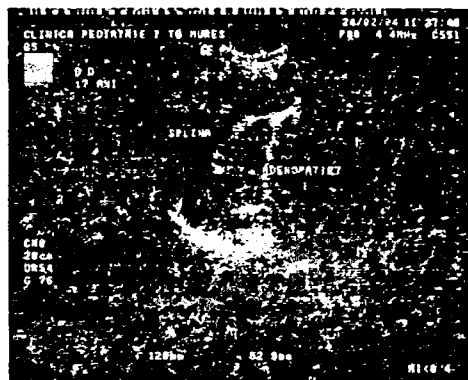


Figura 3. Limfom splenic și adenopatie hilară

Cele mai frecvente tumori gastrice maligne care apar la copil sunt: limfomul (non Hodgkinian), mai rar leiomiiosarcomul și carcinomul.

Limfomul este cea mai frecventă malignitate a intestinului subțire la copil.

Predomină limfoamele non-Hodgkiniene. Ele prezintă un peak la vârsta de 5-8 ani și apar mai frecvent la sexul masculin.

Copiii prezintă dureri abdominale, vărsături, masă tumorală abdominală și chiar ocluzie intestinală.

Limfoamele se localizează mai ales la nivelul ileonului.

Ecografic se evidențiază un perete intestinal îngroșat hipocogen sau zone focale hipocogene într-o masă tumorală mare, mixtă cu arii anecogene datorate necrozelor. Se evidențiază și adenopatie retroperitoneală, mezenterică și splenomegalie.^{2,21,24}

Uneori limfoamele debutează cu invaginație intestinală.

Mai rar se citează la copil leiomiiosarcomul sau adenocarcinomul.

Acestea sunt mase tumorale solide, mari cu zone centrale de necroză (anecogene).

Limfomul este localizat rar la nivelul colonului. De obicei este non-Hodgkinian și se caracterizează prin perete intestinal îngroșat și hipocogen. Afectarea poate fi focală sau difuză.

Pot fi prezenți: limfonoduli mezenterici, ulceratii mucoase, stricturi, perforatii, invaginație.

3. Neuroblastomul

Neuroblastomul este cea mai frecventă tumoare solidă malignă, extracranială la copil, reprezentând 8-10% din cancerele copilului. Apare între 1 și 5 ani, cu media vârstei de 22 luni.

Se poate localiza oriunde la nivelul lanțului nervos simpatic. În 75% din cazuri se localizează în abdomen, iar în 1/2-2/3 din cazuri se localizează la nivelul medularei suprarenaliene. Restul tumorilor abdominale se localizează în ganglionii simpatici paravertebrali, pelvis sau organul Zuckerkandl.

Clinic, copiii prezintă masă abdominală sau simptome datorate metastazelor, care sunt prezente în 60-70% din cazuri în momentul diagnosticului.⁶

Neuroblastomul metastazează cel mai frecvent în ganglionii limfatici, ficat (la orice vârstă, dar mai ales la sugarii mici), schelet (sugarii mari și copiii mari), măduvă osoasă și piele (mai ales la nou-născuți).

Copiii prezintă și semne nespecifice sistemice ca: febră, pierdere în greutate, iritabilitate, anemie. Nivelele serice și urinare ale catecolaminelor sau altor metaboliți ca acid vanilmandelic sau acid homovanilic, sunt crescute

Stadializarea corectă a tumorii este foarte importantă pentru a stabili prognosticul și conduita terapeutică ce trebuie abordată. Astfel, în tumorile în stadiul I (după Evans) rata de supraviețuire este de 90%, iar în stadiul IV doar de 10%.

Ecografic se evidențiază o masă tumorală cu localizare suprarenală sau paraspinală, care deplasează anterior aorta, vena cavă inferioară sau alte organe retroperitoneale.^{3, 12, 13, 24}

Neuroblastomul este o masă neomogenă care conține arii hiperecogene datorate calcificărilor și arii hipocogene datorate hemoragiilor, necrozelor, modificărilor chistice sau combinația acestora.

La nou-născut tumorile sunt de obicei hipocogene și pot fi chiar chistice.

Calcificările caracteristice neuroblastomului pot fi punctiforme și nu produc totdeauna umbră acustică. Marginile tumorii sunt netede sau neregulate și prezintă vascularizație centrală sau periferică la examinarea Doppler^{3, 9, 21} (Figura 4).

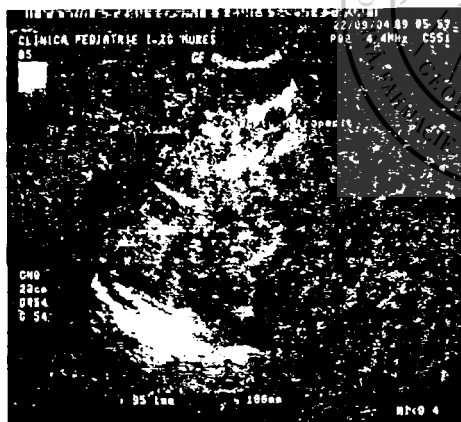


Figura 4. Neuroblastom stadiul IV

Masele intraabdominale se extind de obicei peste limita mediană, invadează vasele mari (aorta, vena cavă inferioară), nodulii limfatici și produc metastaze (mai ales hepatice).

Invazia venei cave inferioare se asociază cu ascită. Mai pot fi prezente fistule care comunică cu colonul, atrofie renală etc.

Metastazele hepatice pot fi hiper sau hipocogene, rar chiar chistice.^{2, 20}. Dacă infiltrația metastatică e difuză produce hepatomegalie cu heterogenitatea parenchimului hepatic.

Examinarea ecografică a neuroblastomului se completează cu cea tomografică și de rezonanță magnetică nucleară, pentru a depista metastazele la distanță.

4. Tumorile renale

Nefroblastomul (tumoarea Wilms)

Nefroblastomul este cea mai frecventă tumoră malignă primară renală la copil (90-95% din tumorile maligne renale).

Incidența maximă a tumorii este la vârsta de 3-5 ani.

La examenul clinic se constată: masă abdominală, durere abdominală, hematurie, febră, hipertensiune.

Tumoarea Wilms se asociază cu criptorhidie, hemihipertrofie, sindrom Beckwith-Wiedemann, sindrom Drash (pseudohermafroditism masculin, boală glomerulară). Se localizează cel mai frecvent pe rinichiul normal, dar apare și pe un rinichi patologic ca: rinichi în potcoavă, rinichi multichistic sau ectopic.

Tumoarea Wilms apare ca o masă tumorală mare (> 12 cm), bine delimitată de o pseudocapsulă formată din țesut renal comprimat. Conține zone de hemoragie, necroză, grăsimi și rar calcificări.^{14, 21, 24}

Tumoarea Wilms se poate extinde prin capsula renală direct în țesutul perinefritic și la organele învecinate, sau prin invazie limfatică sau vasculară. invadează vena renală și vena cavă inferioară. Metastazează în plămâni, ficat și în nodulii limfatici situați la distanță.

Ecografia pune în evidență o masă tumorală ecogenă, omogenă sau inomogenă cu arii transonice de necroză, hemoragie sau hiperecogene, cu grăsimi și calcificări. Pseudocapsula poate apare ca un inel hipo sau hiperecogen.^{16, 17, 21, 24} (Figura 5, Figura 6, Figura 7).

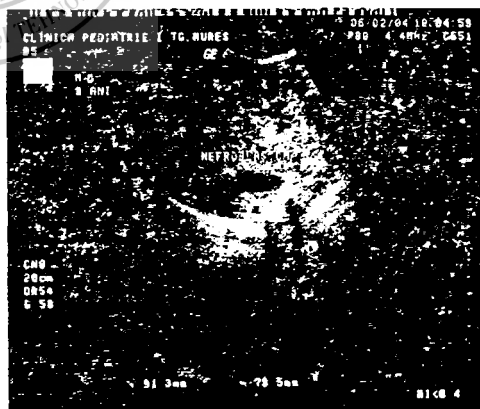


Figura 5. Nefroblastom stadiul III la un copil în vârstă de 3 ani

O caracteristică a acestei tumori este invazia venei renale și a venei cave inferioare, uneori până în atricul drept.

Trombul apare ca o imagine hiperecogenă în lumenul venei renale sau venei cave inferioare cu

absența fluxului sanguin la examinarea Doppler. Pentru a evalua mai bine extensia tumorii renale este utilă tomografia computerizată.

Tumoarea Wilms poate afecta ambii rinichi, afectarea rinichiului contralateral putând apărea după ani de zile de la debutul bolii. De aceea este important a se evalua periodic copilul pentru a descoperi o posibilă tumoră renală controlaterală.^{21,24}

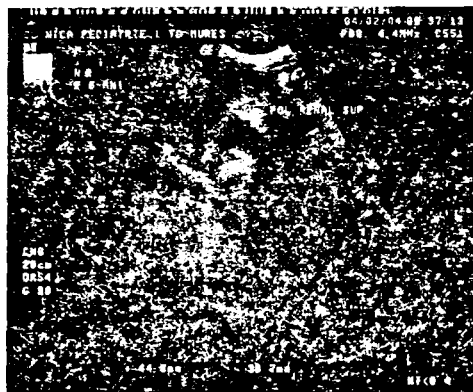


Figura 6. Nefroblastom pol renal superior – rinichi stâng

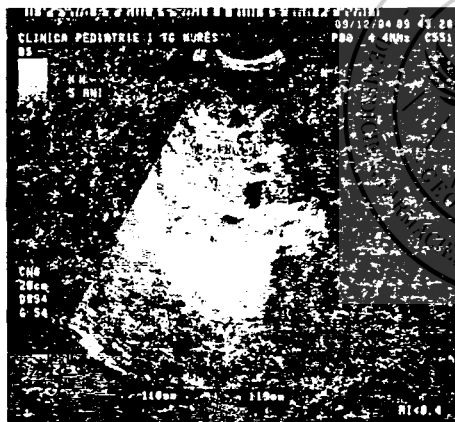


Figura 7. Nefroblastom rinichi drept

Nefroblastomatoza

Nefroblastomatoza este o anomalie de nefrogeneză, caracterizată prin persistența celulelor renale fetale blastomatoase. Focare de nefroblastomatoză au fost găsite la pacienții cu tumoră Wilms, sindrom Beckwith-Wiedemann, hemihipertrofie.

Apare de obicei la copiii în vârstă de sub 2 ani care prezintă nefromegalie bilaterală, rar unilaterală.

Ecografic se prezintă în *forma difuză*, ca un inel periferic hipoecogen sau ca mase multiple hipoecogene, cu păstrarea formei reniforme a rinichilor și pierderea diferențierii corticomedulare.²¹

În forma focală se evidențiază mase hipoecogene, izoecogene sau hiperecogene, situate în parenchimul renal normal.

Carcinomul renal

Carcinomul renal este rar în primii 20 de ani de viață, reprezentând sub 1% din tumorile renale la copil.

Incidența maximă este la vârsta de 9 ani, față de 3 ani pentru tumoră Wilms.

Copilul prezintă masă abdominală palpabilă, dureri în flanc, hematurie. Este o formațiune tumorală bine delimitată ce se poate asocia cu sindromul Beckwith-Wiedemann și scleroza tuberoasă. De obicei invadează vena renală și vena cavă.

Ecografia evidențiază o masă tumorală hipo, izo sau hiperecogenă, de 4 cm diametru. Este omogenă sau neomogenă datorită hemoragiilor, necrozilor, calcificărilor (ce apar ca focare hiperecogene cu umbră acustică posterioară). invadează vena renală și vena cavă inferioară și metastazează în ganglionii limfatici locali, ficat și plămâni.^{7,14,21}

5. Tumorile hepatice maligne

Tumorile hepatice maligne pot fi primare (hepatoblastomul, carcinomul hepatocelular, carcinomul hepatocelular fibrolamelar, sarcoamele embrionare nediferențiate) și secundare (metastazele).

Cele mai frecvente sunt hepatoblastomul și carcinomul hepatocelular.

Hepatoblastomul și carcinomul hepatocelular

Hepatoblastomul apare de obicei la copilul în vârstă de sub 5 ani (50% din cazuri sub 1 an), iar carcinomul hepatocelular la copilul de peste 3 ani.

Hepatoblastomul este o tumoră formată din celule embrionare, pe când carcinomul hepatocelular este o proliferare de celule mature. Ambele se asociază cu invazia venei porte, venei hepatice, venei cave inferioare și chiar atriul drept. Determină metastaze de plămân, ganglionii limfatici, creier și oasele scheletului. Alfa – fetoproteina este de obicei crescută.^{24,25,26}

Clinic se manifestă prin hepatomegalie, abdomen acut cu palparea masei tumorale, febră, icter.

Ecografic semnele sunt similare pentru cele două tumori.

De obicei sunt formațiuni tumorale solitare, situate într-un singur lob sau mai ales cel drept, dar pot fi și formațiuni multicentrice sau mase multiple mici; sau o masă tumorală e mai mare cu mai mulți noduli sateliți.^{9,21}

Formațiunile mici sunt de obicei hiperecogene și relativ omogene, dar formațiunile tumorale mari (> 5 cm) sunt cu ecogenitate crescută sau izoecogene, neomogene, cu aspect de mozaic, ce dislocă structurile adiacente și deformează capsula.^{2,12,20,24}

Frecvent tumorile au un halou hiperecogen periferic (ca o capsulă) cu umbre tangențiale și uneori amplificarea acustică posterioară (datorită vascularizației).³¹ și chiar calcificări tumorale. invadează vena portă, venele hepatice și vena cavă

inferioară. Necesită pentru diagnostic de tomografie computerizată (CT), RMN, biopsie ecoghidată.

Carcinomul hepatocelular fibrolamelar

Este un subtip al carcinomului hepatocelular caracterizat prin fibroză perihepatocitară și infiltrat eozinofilic. Apare la adolescenții și adulții tineri și are un prognostic mai bun decât carcinomul hepatocelular.

Clinic se manifestă prin masă abdominală, febră, pierdere în greutate, diaree, vărsături, alfa-fetoproteina fiind normală.^{8, 22, 25}

Ecografic se prezintă ca o tumoare solitară bine delimitată, cu ecogenitate variabilă: hiper, hipo sau izoecogenă. Formațiunea prezintă o cicatrice centrală și calcificări focale în 1/2 din cazuri.^{6, 24}

Tumori hepatice secundare (metastaze)

Tumorile metastatice hepatice sunt mai frecvente decât tumorile primitive hepatice.

Cele mai frecvente tumori care metastazează în ficat sunt: neuroblastomul, tumoarea Wilms, leucemia și limfomul.

Clinic pacienții pot avea durere, hepatomegalie, icter.

Metastazele hepatice pot fi unice sau multiple, putând altera conturul hepatic, disloca, stenoza sau obstrua structurile vasculare și biliare. Se pot însoți de invazia venei porte și pot avea un halou hipoecogen periferic (semn caracteristic pentru malignitate).

Tumorile hepatice secundare pot fi hipo, izo sau hiperecogene și pot fi omogene sau neomogene, cu o margine fină sau neregulată.

Metastazele *hiperecogene* la copiii mici sunt date de neuroblastom (pot fi și izo sau hipoecogene), dar și de carcinomul pancreatic, tumorile carcinoide sau coriocarcinoame la adolescent.^{4, 24}

Caracterul hiperecogen este dat de hemoragiile intratumorale, hipervascularizație sau calcificări.

Metastazele *hipoecogene sau chistice* sunt mai rare și apar în tumorile neuroectodermale (Figura 8), cancere ovariene și sarcoame.

Aceste metastaze au un perete gros și astfel se diferențiază de formațiunile chistice adevărate. Ele sunt hipoecogene datorită faptului că tumoarea primară este

chistică (tumorile ovariene) sau datorită necroziei (în sarcom).

Uneori, cum se întâmplă în neuroblastom (stadiul IV sau IV S) și leucemie, metastazele sunt foarte numeroase și produc o heterogenitate parenchimală difuză (Figura 9).^{21, 24, 26}

Diagnosticul de precizie se stabilește prin puncție ecoghidată și examen histopatologic.

6. Neoplasmele biliare

Rabdomiosarcomul tractului biliar este rar, dar este cel mai frecvent neoplasm al căilor biliare la copil.

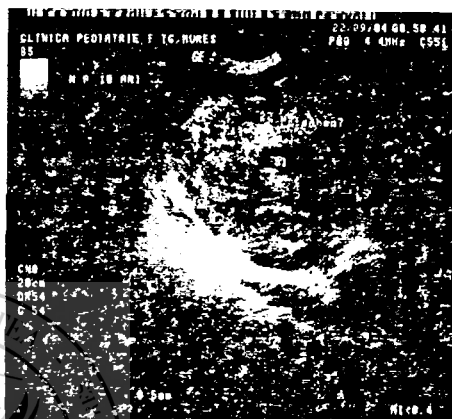


Figura 9. Heterogenitate parenchimală difuză (metastaze hepatice în neuroblastom)

Cunoaște două vârfuluri, primul la vârsta de 2-6 ani, iar al doilea la 14-16 ani.

Ecografic se constată dilatarea căilor biliare intra și extrahepatice și prezența unei mase ecogene fără umbră acustică.^{11, 2}

Rabdomiosarcomul diseminează prin continuitate, cale hematogenă sau limfatică la nodulii limfatici, plămân, os, măduva osoasă sau ficat.^{15, 21, 24}

7. Tumori maligne pancreatice (exocrine)

Tumorile exocrine se manifestă clinic prin durere abdominală și icter.

Cele mai frecvente tumori exocrine la copil sunt pancreato-blastoamele și adenocarcinoamele.

Pancreatoblastomul este un carcinom pancreatic care se dezvoltă din a 8-a a săptămână a vieții intrauterine și are un grad redus de malignitate. Rar invadează vasele adiacente. Poate determina metastaze locale sau noduli limfatici la distanță.^{11, 21}

Adenocarcinomul este o tumoare foarte agresivă și se poate extinde local sau la distanță, dând metastaze.

Alte tipuri de tumori exocrine la copil sunt: limfangiomul, hamartomul, sarcomul, hemato-endoteliomul.

Ecografic tumorile exocrine se caracterizează prin: modificări ale conturului și mase hipo sau hiperecogene în parenchimul normal. Leziunile mari sunt heterogene. Ductul pancreatic este dilatat, dislocat

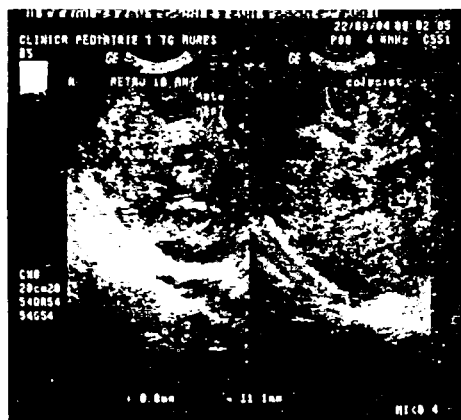


Figura 8. Metastaze hepatice hipoecogene într-un neuroblastom

și amputat. Formațiunea tumorală invadează vena cavă inferioară, vena splenică, toate organele vecine (colon, splină, stomac, ficat) și produce ascită.^{11, 18, 21, 27} (Figura 10).

8. Feocromocitomul

Feocromocitomul este o tumoare secretantă de catecolamine, provenită din celulele cromafine ale sistemului nervos simpatic.



Figura 10. Pancreatoblastom (confirmat și histopatologic)

Își are originea în medulara suprarenalei, dar poate să aibă și origine extramedulară ca ganglionii simpatici paravertebrali, ganglionii paraortici, peretele vezicii urinare când formațiunea tumorală poartă numele de paragangliom.^{2, 21, 24}

Clinic pacientul prezintă episoade hipertensive paroxistice, cefalee, tahicardie, palpitații, transpirații, paloare, creșterea nivelului seric al catecolaminelor și eliminări urinare crescute de acid vanilmandelic.

Ecografic tumoarea este de obicei unilaterală și benignă (90% din cazuri), dar în 30-70% din cazuri poate fi bilaterală, extraadrenală sau/și malignă.^{104, 112, 126, 127}

Dacă localizarea tumorii este glanda suprarenală, tumoarea poate fi situată oriunde în prelungirile glandei.

Dacă tumoarea este mică (sub 2-3 cm), structura este omogenă hipo sau izoecogenă și cu margini ascuțite.

În tumorile mari, structura este mai neomogenă, heterogenă datorită necrozelor, hemoragiilor intratumorale și calcificărilor (în 15% din cazuri).¹³

Aspectul ecografic al tumorii nu este caracteristic și diagnosticul diferențial include toate tumorile solide ale suprarenalei.

Datorită frecvenței relativ mari a determinării bilaterale a tumorii la copil, se impun pe lângă ecografie și examene ca tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară și scintigrafia.

9. Carcinomul adrenocortical

Carcinomul corticosuprarenalian este o tumoare rară la copil (1% din malignitățile pediatrice).

Afectează cortexul adrenal, este hormonal activă și cauzează virilism la fete și pubertate precoce la băieți.

Se manifestă prin sindrom Cushing, feminizare și hiperaldosteronism și apare de obicei la vârsta de 6 ani.²¹

Se prezintă ca o tumoare omogenă când are dimensiuni mici și neomogenă cu zone hipo și hiperecogene reprezentând hemoragii, necroze sau calcificări, când tumoarea are dimensiuni mari (15 cm).^{5, 21, 24} Produce invazie locală a structurilor adiacente ca vena cavă inferioară, ficat, noduli limfatici.

10. Teratoamele maligne retroperitoneale sunt predominant solide, dar conțin și arii chistice.

Semne asociate teratoamelor sunt: hidronefroza (datorată invaziei ureterelor sau vezicii urinare), ascita urinară datorită rupturii vezicii urinare.

După tratament tumorile maligne sacrococigeale pot regresa putând persista doar o mică masă fibroasă sau se pot transforma în teratoame mature.

Alte mase presacrale mai rare pot fi: neuroblastome, sarcoame, limfoame, lipoame, limfangioame, meningiocele anterioare, tumori sacrale osoase etc.^{17, 21, 24}

Aspectul ecografic al acestora nu este caracteristic și necesită examen histologic și investigații suplimentare (tomografie și rezonanță magnetică nucleară).

11. Tumorile maligne retroperitoneale sunt reprezentate de: rhabdomyosarcom, fibrosarcom, neuroblastom, leiomyosarcom, schwannom malign, tumori cu celule germinale (mature), histiocitoză fibroasă malignă și sarcomul Ewing.

Tumorile maligne nu au caractere ecografice caracteristice. Ele apar ca mase solide cu ecogenitate variabilă, conținând zone hipo sau anecogene de necroză sau hemoragie. Au aspect neomogen, ceea ce le diferențiază de limfoame care sunt omogene, invadează și dislocă vasele^{21, 24} (Figura 11).

Adenopatiile retroperitoneale

Tumorile care determină adenopatii retroperitoneale sunt limfomul, tumoarea Wilms,

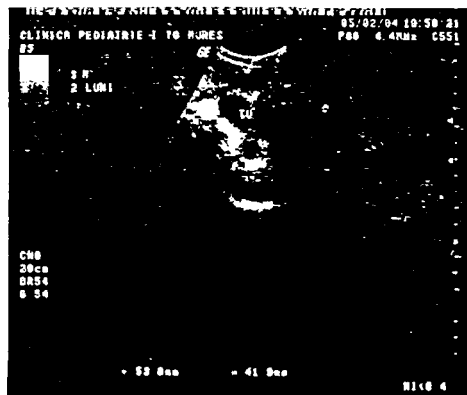


Figura 11. Tumoare retroperitoneală

Tabelul I. Tumorile ovariene la fete

Tipul tumorii	Incidența	Vârsta medie (ani)	Laborator
<i>Tumorile germinative</i>			
- disgerminom		16	
- tumorile sinusului endodermal		18	↑ □ fetoproteina
- teratoame	60-90%	10 – 15	↑ □ fetoproteina
- tumori germinale maligne mixte		16	↑ □ fetoproteina și HCG
- choriocarcinom		adolescente	↑ HCG
<i>Tumorile non-germinative</i>			
- tumori epiteliale	5 – 13%	8	
- tumorile stromale ale celulelor sexuale (granuloase, Sertoli-Leyding)	10 – 13 %	8	

neuroblastomul, rabdomiosarcomul, tumorile maligne ovariene sau testiculare (care dau metastaze retroperitoneale înaintea adenopatiilor pelvine).

Adenopatiile retroperitoneale nu se văd de obicei, de aceea când se depistează de cele mai multe ori sunt patologice.

Ganglionii măriți au dimensiuni de peste 10 mm, și apar ca mase hipoecogene rotunde sau ovale și structură omogenă. Pot fi unici sau multipli, uneori putând conflua și forma o masă ganglionară de dimensiuni importante care poate deplasa vasele mari, intestinul anterior și rinichii laterali.^{7, 12, 15, 23}

Limfonodulii pot fi hipo sau izoecogeni, omogeni, dar și hiperecogeni. Caracterul lor ecografic nu este caracteristic, dar examenul biptic este cel care pune diagnosticul.

12. Tumorile maligne ale vezicii urinare

Cea mai frecventă tumoră malignă a vezicii urinare la copil este rabdomiosarcomul embrionar, mai rară fiind carcinomul sau leiomiomiomul.

Rabdomiosarcomul are două vârfuri de incidență la copil, primul vârf la 2 – 6 ani și al doilea între 14 – 18 ani.^{21, 24}

Rabdomiosarcomul se dezvoltă din submucoasa trigonului, mai rar la nivelul domului sau vezicii urinare. Copiii prezintă retenție urinară și hematurie.

Ecografia evidențiază o masă palpabilă ecogenă (ce se proiectează în interiorul transonic al vezicii urinare) și un perete vezical îngroșat.¹⁹

Forma **polipoidă** este complexă, conținând arii chistice ce reprezintă zonele de hemoragie sau necroză, dar poate fi și ecogenă, omogenă.²⁴

Forma **infiltrativă** produce o îngroșare neregulată a peretelui vezicii, cu ecogenitate egală sau mai mică decât a peretelui vezicii.

În invaziile profunde, peretele vezicii este deformat, rigid, iar vezica are capacitate diminuată. Se poate asocia cu hidronefroza și invazia structurilor perivezicale.^{21, 24}

Forma infiltrativă a rabdomiosarcomului se poate confunda cu cistita, dar îngroșarea peretelui vezical este neuniformă în tumoare și uniformă în cistite.

13. Tumorile maligne ale aparatului genital feminin

Neoplasmele ovariene primare

Neoplasmele ovariene reprezintă 1-2% din tumorile maligne ale copilului mai mic de 17 ani.

Cele mai frecvente neoplasme ovariene sunt tumorile cu celule germinative (60-90%), 10-13% sunt tumori ale stromei sexuale (celule Sertoli-Leydig, celulele tecii granuloase) și 5-13% sunt carcinoame epiteliale.^{15, 25}

Dintre tumorile germinative, disgerminomul sunt cele mai frecvente, urmate în ordine descrescătoare de tumorile sinusului endodermal, teratoame, tumori germinale maligne mixte și coriocarcinom.²⁴ (Tabelul I).

Tumorile germinative maligne apar la fetele postpubertare și se prezintă ca o masă pelvine sau abdominală asimptomatică.

În momentul diagnosticului tumorile ating 10 cm. În tumorile sinusului endodermal a fetoproteina este crescută, în tumorile granuloase se întâlnește precocitate izosexuală datorită producției crescute de estrogeni și androgeni, pe când în tumorile Sertoli-Leydig virilizarea este frecventă datorită producției excesive de androgeni.^{7, 21, 25}

Ecografic se evidențiază o masă solidă ecogenică sau mixtă chistico-solidă, cu pereții neregulați, septa îngroșate, papile provenite din peretele chistic, lichid în fundul de sac Douglas, calcificări.

Diseminarea abdominală este sugerată de ascită, limfadenopatie. Tumorile metastazează în ficat, plămân.

Pentru punerea în evidență a extinderii tumorale și a determinărilor secundare este necesară efectuarea și a tomografiei computerizate.

Tumorile granuloase pot apare ecografic ca mase complexe, cu septa neregulate, componente solide, iar cele cu celule Sertoli-Leydig adesea apar ca mase solide hipoecogene.²⁰

Rabdomiosarcomul vaginului

Rabdomiosarcomul este cea mai frecventă tumoră malignă a vaginului, localizându-se la nivelul peretelui anterior al vaginului. Apariția primară în uter a tumorii este rară, uterul fiind mai frecvent afectat secundar, prin extensia directă a tumorii vaginale.

Cunoaște două vârfuri de apariție – la 2-6 ani și la 14-18 ani.

Clinic fetele prezintă masă vaginală sau pelvină, scurgeri și sângerări. Tumoarea este foarte agresivă și metastazează devreme prin extensie directă, sau diseminare hematogenă și limfatică, dând metastaze în ficat, noduli limfatici, plămân și os.^{1, 2, 21, 25}

La examinarea ecografică se constată o masă tumorală mare ce ocupă vaginul sau uterul. Tumoarea prezintă o zonă centrală cu ecogenitate scăzută datorită necrozelor și ulcerărilor. Tumoarea se extinde de la vagin la uter, determinând creșterea în volum a uterului și acumularea în cavitatea uterină a unei colecții lichidiene. Ecografic se pot depista metastaze în noduli limfatici care apar măriți, dar se poate aprecia și invazia locală a tumorii în grăsimea pelvină sau viscerele adiacente.^{24, 25}

BIBLIOGRAFIE

1. BADEA GH, BADEA R, VĂLEANU A et al - *Bazele ecografiei clinice*, Ed Medicală, București, 1995.
2. BADEA R, DUDEA S, MIRCEA P et al - *Tratat de ultrasonografie clinică, vol I, Principii, abdomen, obstetrică și ginecologie*, Ed Medicală, București, 2000.
3. BOUSVAROS A, KIRKS DR, GROSSMAN H - *Imaging of neuroblastoma: An overview*, *Pediatr Radiol*, 1986, 16:39-106.
4. BRUNELLE F, CHAUMONT P - *Hepatic tumors in children: Ultrasonic differentiation of malignant from benign lesions*, *Radiology*, 1984, 150:695-699.
5. BUTLER H, BICK R, MORRISON S - *Unsuspected adrenal masses in the neonate: adrenal cortical carcinoma and neuroblastoma*, *Pediatr Radiol*, 1988, 18:237-239.
6. CHEN JC, CHEN CC, CHEN WJ et al - *Hepatocellular carcinoma in children: clinical review and comparison with adult cases*, *J Pediatr Surg*, 1998, 33:1350-1354.
7. CHOYKE PL, SIEGEL MJ, CRAFT AW et al - *Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy*, *Med Pediatr Oncol*, 1999, 32:196-200.
8. DARGE K, BEER M - *Advances in pediatric sonography*, *Radiology*, 2003, 43:813-822.
9. DUDEA S, BADEA R - *Ecografie specială, curs*, Tipografia UMF Cluj-Napoca, 1998, 105-187, 294-298.
10. GUIBAUD L - *Sonography of the pediatric abdomen: pancreas and spleen*, *J Radiol*, 2001, 82:755-761; 762-763.
11. GUPTA AK, MITRA DK, BERRY M et al - *Sonography and CT of pancreatoblastoma in children*, *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 174:1639-1641.
12. HAYDEN CK JR, SWISCHUK LE - *Pediatric Ultrasonography*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, 263-345.
13. LITTLEWOOD TEELE R, CHRESTMAN SHARE J - *Ultrasonography of Infants and Children*, Philadelphia, WB Saunders, 1991, 431-433.
14. LOWE L, ISUANI B, HELLER R et al - *Pediatric renal masses: Wilms tumor and beyond*, *Radiographics*, 2000, 20:1585-1603.
15. MCGAHAN JP, GOLDBERG BB - *Diagnostic ultrasound, a logical approach*, Philadelphia, Lippincott Raven Publishers, 1998, tratat pe CD.
16. MCNEIL DE, BROWN M, CHING A et al - *Screening for Wilms tumor and hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndromes: a cost-effective model*, *Med Pediatr Oncol*, 2001, 37:349-356.
17. MIRCEA P, DUDEA S, BADEA R et al - *Ecografie generală, curs litografat*, Tipografia UMF Cluj Napoca, 2000.
18. MONTERO M, VAZQUEZ JL, RIHUETE MA et al - *Serous cystadenoma of the pancreas in a child*, *J Pediatr Surg*, 2003, 38:E6-7.
19. POGGIANI C, TEANI M, AURIEMMA A et al - *Sonographic detection of rhabdomyosarcoma of the urinary bladder*, *Eur J Ultrasound*, 2001, 13:35-39.
20. RUMACK M CAROL, WILSON STEPHANIE et al - *Diagnostic ultrasound*, third ed, Elsevier Mosby, 2005, vol I, 3-585, 849-883.
21. RUMACK M, WILSON STEPHANIE, CHARBONEAU JW et al - *Diagnostic ultrasound*, third ed, Elsevier Mosby, 2005, vol II, 1859-2061.
22. SATO M, ISHIDA H, KONNO K et al - *Liver tumors in children and young patients: sonographic and color Doppler findings*, *Abdom Imaging*, 2000, 25:596-601.
23. SHEIKH M, MOOSA I, HUSSEIN FM et al - *Ultrasonographic diagnosis in abdominal tuberculosis*, *Australas Radiol*, 1999, 43:175-179.
24. SIEGEL MARILYN - *Pediatric Sonography*, third ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, 1-38, 213-574.
25. WALKER WA, GOULET O, KLEINMAN RE et al - *Pediatric Gastrointestinal Disease - Pathophysiology, Diagnosis, Management*, fourth ed, BC Decker Inc, 2004, vol I, 166-1076.
26. WALKER WA, GOULET O, KLEINMAN RE et al - *Pediatric Gastrointestinal Disease - Pathophysiology, Diagnosis, Management*, fourth ed, BC Decker Inc, 2004, vol II, 1079-1920.
27. WANG JS, LEE HC, SHEU JC et al - *Pancreatic tumors in children: report of three cases*, *Acta Paediatr Taiwan*, 1999, 40:335-338.

Corelații anato-clinice privind anomalii de dezvoltare ale craniului și ale aparatului dento-maxilar

Klara Brînzaniuc¹, T. Enciulescu¹, Carmen Biriș², M. Marusteri³, D. Popa¹,
C. Pogăcean⁴, L. Seres-Sturm¹

Pentru stomatolog cunoașterea dezvoltării cantitative și direcționale a aparatului dentomaxilar, din cadrul sistemului stomatognat în cursul ontogenezei prezintă un interes deosebit.

Pornind de la aceste considerente, care subliniază importanta și necesitatea cunoașterii dezvoltării diferitelor părți ale aparatului dentomaxilar, în lucrarea de față ne-am propus să studiem sub aspect anatomic și antropometric unul din segmentele osoase ale acestui aparat și anume maxilarul superior, care în urma ontogenezei și a vieții postnatale prezintă o plasticitate mare la condițiile de mediu și factori funcționali. Studiul a fost efectuat pe 25 de feți, între luna 8-9 a vieții intrauterine, fără anomalii somatice. Maxilarul superior s-a studiat macroscopic și pe teleradiografii de profil. S-au efectuat măsurători antropometrice, rezultatele studiului evidențiind conturarea formei maxilarului superior încă în ultima etapă a vieții intrauterine.

Prin acest studiu am avut intenția de a fixa ultima etapă de dezvoltare intrauterină a maxilarului superior, datele obținute având pe lângă faptul că descriu o fază evolutivă a acestui os și rolul de a servi ca taloane de comparație pentru studiile referitoare la modificările dimensionale, dinamica și direcția de creștere și modelarea structurală a aparatului dentomaxilar în etapa postnatală.

Cuvinte cheie: dezvoltarea aparatului dentomaxilar, maxilar superior, măsurători antropometrice, sistemul stomatognat

The knowledge of quantitative and directional development of the stomatognathic system during the ontogenesis shows a special interest for the dentist.

This study was performed on a number of 25 intrauterine pregnancies between the 8th and 9th month of the pregnancy, which presented no somatic and lip and maxilla-palatal anomalies. We prepared the skull by macerating its layers and soft tissues.

Macroscopical studies were performed on the superior maxilla to describe the anatomical configuration and its sutures of this bone in the prenatal phase. A profile and front teleradiography of the skull was performed to enhance the maxillary sinus and to perform some anthropometric measurements on radiographies. We could observe that the migration of these anthropometric points on the teleradiography presented a minimal tendency to dislocate, so that measurements performed on the skull respectively on the teleradiography presented insignificant variations.

We performed anthropometric measurements on the neutral and facial skull with the aid of a goniometer. The studied anthropometric points, linear built and angular measurements are going to be described below.

The obtained results of this study emphasized that the shape of the superior maxilla is formed in the last phase of the intrauterine existence, this becoming a uniform bony piece.

Key words: prenatal phase, superior maxilla, anthropometric measurements, stomatognathic system

Întrucât creșterea osului maxilar a fost studiată în suficientă măsură în etapa postnatală, ne-am axat observațiile noastre pe o etapă de dezvoltare puțin urmărită și anume cea imediat prenatală, deci ultima perioadă a vieții intrauterine.

Această etapă corespunde cu finisarea ontogenetică a aparatului dentomaxilar, fără o acțiune marcată încă a factorilor funcționali.

După naștere factori funcționali au o acțiune stimulatorie sau inhibitorie asupra centrelor osteogenetice și a suturilor aparatului dentomaxilar,

prin presiunile sau tracțiunile exercitate asupra lor, modificând direcția de creștere a segmentului craniului visceral.

Prin cercetările noastre, am vrut să contribuim la temelia unui punct de vedere comun, necesar pentru studii anatomice și antropometrice privitoare la creșterea aparatului dentomaxilar, fenomen cu multiple implicații stomatologice.

Malformațiile congenitale reprezintă modificări de formă, dimensiune și structură care survin în perioada de dezvoltare a organismului prin tulburarea evoluției ei normale.^{6,9}

Problema complexă a etiopatogenei, prevenirea și combaterea malformațiilor congenitale se impune ca o problemă majoră. Este unanim cunoscut faptul că în producerea malformațiilor congenitale, contribuie două mecanisme principale: factorii interni sau intrinseci și anume cei genetici și cromozomiali și externi legați de mediu.

¹Disciplina de Anatomie și Embriologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Protetică și Reabilitare Orală, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Disciplina Informatică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Absolvent - Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș - medic rezident

Adresa pentru corespondență: conf. dr. Klara Brînzaniuc, Disciplina de Anatomie și Embriologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu 38, 540139, Târgu-Mureș

Cercetările în acest domeniu au demonstrat că malformațiile congenitale se produc după anumite reguli, numite legi principale ale teratologiei, care nu se deosebesc fundamental de legile dezvoltării normale a embrionului.^{10,14,17}

MATERIAL ȘI METODĂ

La un număr de 25 feți, în ultimul trimestru de dezvoltare embriologică, obținuți de la Clinica de Morfopatologie Târgu Mureș (preparate existente de mulți ani în prosectorul catedrei), care nu prezentau anomalii somatice și labio-maxilo-palatine, am procedat la prepararea craniului prin macerarea straturilor și a conținutului moale.

1. Maxilarul superior a fost studiat macroscopic, pentru a descrie configurația anatomică a acestui os, și a suturilor sale în această etapă prenatală.

2. S-a efectuat teleradiografia de profil și din față a craniilor, pentru punerea în evidență a sinusului maxilar și pentru efectuarea unor măsurători antropometrice pe radiografii. La efectuarea radiografiilor s-a ținut seama de punctele antropometrice. Am constatat faptul că migrarea acestor puncte pe teleradiografii prezintă o tendință minimă de dislocare, așa încât măsurătorile efectuate pe craniu, respectiv pe teleradiografii au prezentat variabilități neînsemnate.

3. Am efectuat măsurători antropometrice cu ajutorul unui goniometru pe craniu neural și facial, punctele antropometrice, construcțiile lineare și măsurătorile unghiulare studiate le vom descrie mai jos.

4. Pentru studierea structurii interne a maxilarului superior și a fosetei maxilare în etapa prenatală, un număr de craniuri au fost secționate în felii de 2-3 mm, secțiunile fiind efectuate în plan frontal.

După cum se știe, pentru urmărirea aparatului dentomaxilar sunt necesare puncte de reper care să cuprindă toate cele 3 dimensiuni ale spațiului, în care se face creșterea craniului neural și masivului facial.

Rezultatele studiului anatomic

1. Configurația externă a maxilarului superior:

În etapa imediat postnatală, configurația externă a maxilarului superior este deja conturată. Ca mărime această piesă este relativ mică, determinând forma părții infraorbitale a craniului visceral.



Figura 1. Craniu de făt în a 8-a lună intrauterină



Figura 2. Craniu de făt în luna a 8-a prenatală

Forma maxilarului superior se conturează ca prismatic-triunghiulară, cu baza situată spre peretele lateral al foselor nazale. Vârful privește spre osul malar dar este îndreptat în plan orizontal și se situează la nivelul planului alveolar.

Dintre cele trei suprafețe, cea anterioară privește antero-lateral, având o fosă canină extinsă, care ocupă aproape toată suprafața anterioară, cu aspect concav.



Figura 3. Maxilar superior la feți de 8 și 9 luni

În partea superioară a fosiei canine se conturează gaura infraorbitală largă, așezată la 1,5 mm inferior de arcada infraorbitală.

Fața superioară este mult înclinată lateral formând planșeul orbital și este traversat de șanțul infraorbital, relativ adânc și larg.

Fața posterioară are o suprafață netedă, fiind caracterizată prin lipsa tuberului maxilar.

Cu privire la apofiza frontală remarcăm dezvoltarea relativ pronunțată a acestei lame quadrilaterale, aplatizată în sens transversal.

Apofizele palatine se prezintă ca două lame osoase subțiri a căror suprafață inferioară prezintă numeroase creste și rugozități fine.

Arcada alveolară este relativ puțin dezvoltată. Aceasta arcadă are forma unui jgheab acoperit cu țesut dezmălat, format dintr-un perete lateral mai gros, și un perete medial mai subțire.

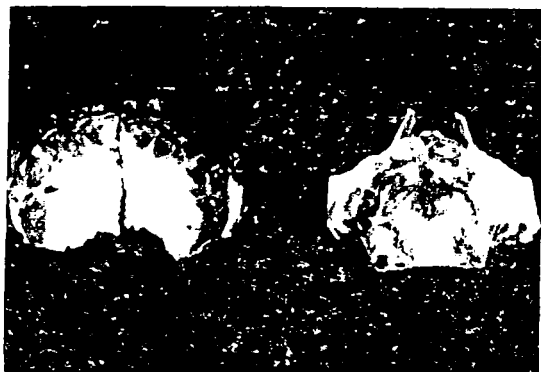


Figura 4. Arcada alveolară și bolta palatină la feți de 8 și 9 luni

Pe fața externă se marchează proeminente și depresiuni care corespund alveolelor mugurilor dinților deciduali și septurilor interalveolare. După cum se știe în fiecare alveolă se află mugurele dintelui decidual cât și a celui permanent. Arcadele alveolare la majoritatea cazurilor au forma literei "U", doar câteva având aspect hiperbolic.

Cu privire la suturile intermaxilare și perimaxilare s-a putut constata că maxila apare ca un os unitar, doar sutura incisivo-canină persistă la majoritatea craniilor.

Privind sutura incisivo-maxilară și ea este prezentă la un număr de 5 cazuri (25%). La restul craniilor această sutură în zona sa medială dispare. Suturile palatină medială și transversă sunt bine vizibile, marginile osoase fiind distanțate între ele.

Anterior la toate craniile se poate pune în evidență sutura mediană interincisivă.

Cât privesc suturile perimaxilare, acestea sunt prezente, mai puțin marcate, exemplu: sutura zigomatico-maxilară.

De remarcat că zona de tranziție între arcadele alveolare și corpul maxilei este complet osificată, la acest nivel neexistând țesut conjunctiv interpus în luna a 8-a, a 9-a intrauterină.

2. Structura internă a maxilarului superior.

Pe secțiuni transversale constatăm că osul este alcătuit dintr-o corticală, de grosime variabilă. Extern și posterior zona corticală este mai groasă, medial și superior se prezintă foarte subțire.

Pentru adăpostirea mugurilor deciduali și permanenți în interior, ocupând jumătatea inferioară a maxilei se marchează alveolele dentare. Nivelul superior al alveolelor dentare se situează pe un plan care corespunde cu locul de implantare a cornetului nazal inferior pe peretele lateral al foselor nazale.

Deasupra șirului alveolar, imediat sub lama subțire a planșei orbitare se schițează foșeta maxilară, o cavitate îngustă și alungită, care este separată de un strat spongios condensat de alveole dentare superioare.



Figuri 5. Secțiuni frontale, craniu de făt în luna a 8-a



Figura 6. Secțiuni frontale dintr-un craniu de făt luna a 9-a

Pe radiografiile se observă o conturare a alveolelor dentare, imaginea sinusului maxilar însă nu se poate percepe. Aceasta cavitate în etapa prenatală apare nepneumatizată, conturul său fiind șters, spre deosebire de alveolele dentare, care deja se fac vizibile pe radiografii.



Figura 7. Radiografia din față a unui craniu de făt în luna a 8-a



Figura 8. Radiografia din față a unui craniu de făt în luna a 9-a



Figura 9. Unghiul facial (Camper) și unghiul de profil alveolar

3. Rezultate craniometrice

În următoarele tabele sunt trecute rezultatele obținute cu ocazia craniometriilor efectuate la cele 25 crani, s-a trecut media valorilor obținute și dispersiunea la medie.

Desigur pentru a avea o imagine de ansamblu asupra craniului la feții din luna a 8-a, a 9-a, am introdus și unele măsurători care se referă la craniul neural și facial.

Valorile craniometrice calculate la craniul neural le-am însumat în tabelul I.

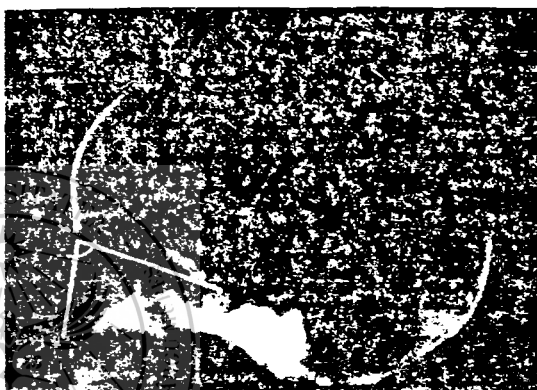


Figura 10. Unghiul Sellae-Nasion punctul A

Tabelul I. Valorile craniometrice la craniul neural

Nr. Crt.	Dimensiuni	Valori
1)	Diametrul vertical	$7,6 \pm 0,5$ cm
2)	Diametrul longitudinal	$9,4 \pm 0,6$ cm
3)	Diametrul transversal	$7,4 \pm 0,4$ cm
4)	Capacitatea craniului	$340-360$ cm ³
5)	Indicele cranian	97,3
6)	Lungimea bazei craniului	$5,1 \pm 0,3$ cm

Unghiurile craniometrice construite prezintă următoarele valori, cuprinse în tabelul III.

Tabelul III. Unghiuri craniometrice

Nr. crt	Unghiuri	Valoare
1)	Unghiul Facial Camper	$89,1^\circ \pm 2,3^\circ$
2)	Unghiul profil alveolar superior	$106,3^\circ \pm 4,4$
3)	Unghiul S-N-A	$78^\circ \pm 1,4^\circ$

Datele antropometrice cu privire la mărimile și indicii craniului facial sunt cuprinse în tabelul nr.II

În tabelul numărul IV am introdus datele obținute privind bolta palatină.

Tabelul II. Date antropometrice privind mărimile și indicii craniului facial

Nr.crt.	Dimensiuni	Valori
1)	Diametrul vertical	$3,2 \pm 0,1$ cm
2)	Diametrul longitudinal	$4,2 \pm 0,2$ cm
3)	Diametrul transversal	$4,7 \pm 0,2$ cm
4)	Indicele facial	68,0
5)	Înălțimea segmentului superior	$2,1 \pm 0,1$ cm
6)	Indicele facial superior	44,7

Tabelul IV. Date privind bolta palatină

Nr.crt.	Dimensiunea	Valoarea
1)	Lungimea	$2,2 \pm 0,2$ cm
2)	Latimea	$2,2 \pm 0,1$ cm
3)	Indicele palatin	1,0

Lungimea totală a arcadelor alveolare, respectiv lungimea unor sectoare pe o hemiarcadă superioară le-am cuprins în tabelul V.

Tabelul V. Lungimea arcadelor alveolare, respectiv a unor secțiuni pe o hemiarcadă superioară

Lungimea totală	Lungimea pe secțiuni		
	incisivo-canin	molari deciduali	molari permanenți
66 mm	14,2 mm	14 mm	4,8 mm

Am trecut în tabelul VI, mărimile sinusului maxilar, distanța nivelului inferior la sinusului de la planșeul palatin, precum și distanța între sinus și mugurii deciduali : canin, molar I, și molar II.

Tabelul VI. Corelația dintre mărimea sinusului maxilar și distanța dintre sinus și mugurii deciduali

Nr. crt.	Dimensiune	Valoare
1)	Lungimea	7 mm
2)	Lățimea	2,5 mm
3)	Înălțimea	3,5 mm
4)	Distanța de la planșeul palatin	4,3 mm
5)	Distanța de la mugurii deciduali	canin 7 mm
		molar I 5 mm
		molar II 2 mm

DISCUȚII

Pentru stomatolog cunoașterea dezvoltării cantitative și direcționale a aparatului dentomaxilar în cursul ontogenezei prezintă un interes deosebit, din următoarele considerente:

1. Importanța prevenirii anomaliilor dentomaxilare care afectează 35-50 % din copii, obligă ortodontul să cunoască transformările morfologice ale feței în viața intrauterină și postnatală, pentru a putea depista factorii etiopatogenici ai acestor afecțiuni.^{2,11}

Procesul de involuție a masivului facial, determina filogenetic, tulburările de dezvoltare și creștere ce pot modifica structura, dimensiunea și ritmul și direcția de creștere a segmentelor aparatului dentomaxilar, producând anomalii dentomaxilare.^{3,4}

Aparatul dentomaxilar evoluează permanent în cursul ontogenezei, proces coordonat de inducție, ereditate și activitatea sistemului diencefalo-hipofizar în limitele de variabilitate normală. Pe lângă acești factori de dirijare un rol hotărâtor îl ocupă și factori funcționali în dezvoltarea aparatului dentomaxilar.

Cunoaștințele referitoare la dezvoltarea aparatului dentomaxilar reprezintă deci premiza depistării factorilor cauzali etiopatogenici ca ereditatea, tulburările neuroendocrine, factori dismetabolici, disfuncții și parafuncții în apariția anomaliilor dentomaxilare. Prevenirea și rezolvarea acestor anomalii constă în înlăturarea factorilor cauzali, etiologici care pot acționa în procesul de morfodiferențiere și creștere a aparatului dentomaxilar.^{1,5,12}

2. Cercetările embriologice și anatomice privind dezvoltarea aparatului dentomaxilar permit depistarea anomaliilor dentomaxilare și precizarea formei clinice de anomalie dentomaxilară. Anomaliilor dentomaxilare li s-a dat o interpretare clinico-antropologică, iar

metodele de cercetare antropometrice, craniometria, cefalografia, teleradiografia au permis o clasificare antropologico-clinică a acestor anomalii.

Diferitele segmente ale aparatului dentomaxilar ca: maxilarul superior și inferior, alveolele superioare și inferioare precum și arcadele dentare au o dezvoltare filogenetică și ontogenetică diferită în timp și intensitate, fiind posibilă apariția unor tulburări de dezvoltare (disarmonii) și tulburări de creștere cu diferite sedii (gnatii, alveolii) manifestate în cele 3 dimensiuni ale spațiului.^{4,7,13}

3. Cunoaștințele referitoare la dezvoltarea aparatului dentomaxilar condiționează și orientarea justă terapeutică. Astfel se poate aplica un tratament diferențiat ortodontic funcțional profilactic, preventiv sau curativ prin mijloace ortodontice (fixe sau mobile) sau chirurgicale, în raport cu factori etiologici.^{2,7,15}

Cunoașterea centrelor osteogenetice și a rolului suturilor perimaxilare în dezvoltarea aparatului dentomaxilar, permite abordarea anomaliilor dentomaxilare dintr-o altă perspectivă.^{11,18}

După naștere factori funcționali au o acțiune stimulatorie sau inhibitorie asupra centrelor osteogenetice și a suturilor aparatului dentomaxilar, prin presiunile sau tracțiunile exercitate asupra lor, modificând direcția de creștere a segmentului craniului visceral.^{4,15,17}

Obiectivul terapiei ortodontice în corectarea anomaliilor dento-maxilare induse de tulburări de dezvoltare embriogenetice sunt reprezentate de:

-stimularea dezvoltării maxilare și a arcadelor alveolare superioare prin aplicarea unor forțe lejere pe sutura medio-sagitală.

-diminuarea ritmului de creștere a mandibulei în vederea realizării unor rapoarte de ocluzie normale și de micșorare a decalajelor dintre cele două baze osoase.

-corectarea malpozițiilor dentare în vederea armonizării culoarului dentar și obținerea unor simetrii faciale.

CONCLUZII

După cum rezultă din observațiile noastre anatomice și antropometrice, cu privire la configurația craniului în luna a 8-a și a 9-a intrauterină, respectiv stadiul de dezvoltare al maxilarului superior, putem formula următoarele concluzii:

1. Forma maxilarului superior se conturează încă în ultima etapă a vieții intrauterine, acesta devenind o piesă osoasă unitară.

Dintre interpunerile desmale intermaxilare, sub formă de suturi intrinsece, rămâne vizibilă doar sutura incisivo-canină, pe când partea medială a acestei suturi se osifică, în așa fel încât sutura incisivo-maxilară nu persistă decât în 25% din cazuri.

Pe baza observațiilor noastre concludem că persistența suturii incisivo-maxilare la naștere, poate fi considerată ca o funcție prelungită a activității acestei suturi.

Cât privește prezența suturilor intermaxilare și perimaxilare, ele se conturează vizibil, reprezentând

sedile anatomice ale creșterii maxilarului superior în etapa postnatală.

Observăm o disproporție între corpul propriu-zis al maxilarului și apofizele sale. Apare un corp, deja de aspect piramidal triunghiular, dar foarte slab dezvoltat în raport cu mărimea craniului în general, și în special cu dezvoltarea apofizelor maxilare.

Acestui corp relativ mic, cât privește dimensiunile sale, cu suprafețe plate și concave se atașează o apofiză frontală bine dezvoltată, care dă o mare parte din lungimea fălcii superioare și o apofiză palatină, de asemenea bine dezvoltată.

Ceea ce caracterizează maxilarul superior este dezvoltarea pronunțată a arcadelor alveolare care ocupă mai mult de jumătate din înălțimea maxilarului prezentând proeminențele și depresiunile determinate de alveolele dentare și septurile interalveolare.

2. Privind structura maxilarului superior constatăm prezența sinusului maxilar, ca o entitate anatomică, separată pînă la țesut spongios condensat de grosime variabilă, de alveolele dentare superioare.

Sinusul maxilar, apare ca o fosetă alungită în sens antero-posterior, cu diametru vertical și transversal minim, așezat relativ înalt în treimea superioară a corpului maxilarului, planșeul sinusului fiind distanțat considerabil de planșeul cavității nazale și de mugurii deciduali și permanenți.

Nivelul inferior al sinusului maxilar se găsește încă la un nivel, care corespunde cu locul de inserție osoasă a cornetului nazal inferior. De remarcat că, din punct de vedere radiologic, sinusul maxilar nu se conturează încă ca o cavitate pneumatică vizibilă, acesta se contopește cu structura spongioasă a corpului maxilarului, în timp ce alveolele superioare deja și-au primit identitatea radiologică, conturându-se net pe radiografie.

3. Din datele antropometrice ale craniului neural se desprinde mărimea relativ considerabilă a acestuia, cu o capacitate în jur de 340-360 g, deci foarte apropiată de capacitatea din momentul nașterii.

Se poate de asemenea vedea că diametrele craniului neural, îi conferă craniului în etapa imediat prenatală configurația de brahiocefalie sau hiperbrahiocefalie, datorită dominării diametrului transversal.

Deci ceea ce se observă imediat după naștere, adică forma de dolicocefalie, reprezintă numai o situație de tranziție și denotă marea plasticitate a craniului în momentul nașterii. Foarte repede însă în viața postnatală, craniul își revine forma sa brahiocefalică, prin dominarea diametrului transversal.

Din observații se poate deduce de asemenea că baza craniului, platforma de suport al craniului facial, este relativ lungă.

4. Craniul facial apare mult diminuat față de diametrele craniului neural. Înălțimea feței este foarte mică, lățimea fiind însă mult pronunțată. Indicele facial denotă această disproporție între lungimea și lățimea craniului visceral în favoarea acestuia din urmă.

Dacă se raportează diferitele segmente osoase în cadrul evaluării cifrice a înălțimii craniului visceral, se

poate observa că segmentul superior reprezintă 2/3 din totalul înălțimii, mandibula foarte slab dezvoltată reprezentând doar 1/3 din diametrul vertical.

După cum am arătat elementele dominante în determinarea înălțimii segmentului superior al feței sunt apofiza frontală și arcada alveolară superioară, cu dimensiuni verticale relativ mari și mai puțin corpul maxilei.

5. Unghiurile craniometrice arată un evident prognatism superior și o proalveolie superioară, care se conturează în ultima etapă a vieții intrauterine prin creșterea mai accentuată a maxilarului superior. Mărimea unghiului S-N-A reflectă de asemenea o proliferare a maxilarului superior în raport cu înclinația bazei craniului, care pînă la acest moment nu a luat un ritm de creștere prea marcat.

6. Privind bolta palatină, aceasta ca aspect arată o individualitate destul de mare deja în ultima perioadă a vieții intrauterine, la unii dintre feți fiind mai plată, iar la alții concavă.

Cât privește dimensiunile bolții, observăm că indicele palatin dă cifra 1, deci lungimea și lățimea bolții sunt egale. Ulterior în decursul creșterii, diametrul antero-posterior va depăși pe cel transvers.

7. Lungimea totală a arcadelor alveolare este dată de sectorul incisivo-cămin și sectorul molarilor deciduali. Alveolele dentare sunt conturate, arcada având aspectul unui igheab, acoperit inferior cu un țesut desmal, care ascunde mugurii deciduali.

Acești muguri deciduali, sunt distanțați de sinusul maxilar, distanța între mugurii deciduali și sinus variind din sector în sector. Constatăm că distanța cea mai mare se află între sinus și mugurele căminului, iar cea mai mică între molarul decidual II.

Aceste date, stabilite de noi, ca parametrii ai etapei prenatale, privind maxilarul superior, după cum am mai subliniat, fixează o fază anatomo-antropometrică privind dezvoltarea unuia dintre segmentele aparatului dentomaxilar.

Ele conturează ultimul stadiu de dezvoltare intrauterină a maxilarului superior, segment care în viața postnatală sub influența factorilor ereditari, diencefalo-hipofizari și funcționali prezintă o amploare în creșterea sa, fenomen legat de erupțiile dentare și pneumatizarea sinusului maxilar.

8. Reușita și stabilitatea tratamentului ortodontic depinde de echilibrul de forțe generate de aparatul intra și extraorală cât și de răspunsul osos (restructurare) și tisular.

Restructurarea osoasă și deplasarea dentară se va face pe o direcție rezultantă între intensitatea și rezistența pe care o opun structurile dentare și osoase.

9. Bazele osoase (maxilarul superior) afectat în timpul embriogenezei mai lent la stimulările de dezvoltare rapidă și transversală, iar dinții din focarul de endognație sunt nanici, cu rădăcini fragile, ceea ce necesită o dozare precisă a intensității și duratei forței. Pe măsură ce procesele de apozitie osoasă devin constante, corecția dentară decurge mai rapid, iar

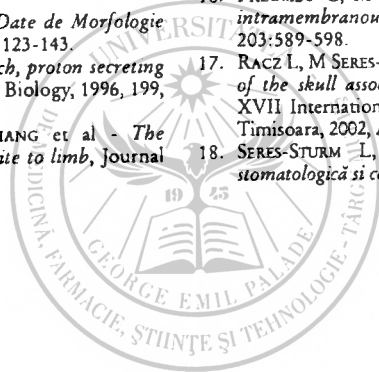
normalizarea rapoartelor de ocluzie reprezintă un stimul suplimentar pentru corecția decalajelor de bază osoasă.

9. Eficiența tratamentului ortodontic este mai crescută când se intervine precoce, iar aparatele utilizate la vârste tinere sunt cele viabile, funcționale care induc forțe biologice, urmând ca în fazele finale să se utilizeze aparate fixe, asociate cu tracțiuni extraorale care declanșează forțe mai puternice.

De cele mai multe ori terapia ortodontică e urmată de corecții chirurgicale și o terapie adjuvantă protetico-odontală.

BIBLIOGRAFIE

- BRÎNZANIUC KLARA, Z PAVAI, F BUTILCĂ et al - *Gaurile accesorii ale mandibulei (Foramina Accesoria Mandibulae) și sistemul arterial maxilar intern - particularități de vascularizație ale aparatului dento-maxilar*, Rev Med Farm Tg Mureș, 2002, 4:403-407.
- BOBOC GH - *Tratamentul anomaliilor dento-maxilare*, Principii și Metode, Ed Medicală, 1982, București, 548-567.
- BOBOC GH - *Aparatul Dento-Mastibular. Formare și Dezvoltare*, Ed Medicală, 1996, 18-44.
- BRATU D - *Aparatul Dento- Maxilar. Date de Morfologie Funcțională Clinică*, Ed Helicon, 1997, 123-143.
- BROWN D BRETON S - *Mitochondria-rich, proton secreting epithelial cells*, Journal of Experimental Biology, 1996, 199, 2345-2358.
- BUCKINGHAM M, L BAJARD, T CHANG et al - *The formation of skeletal muscle: from somite to limb*, Journal of Anatomy, 2002:59-68.
- FRATU VA - *Ortodontie - Diagnostic, Clinică, Tratament*, Ed Vasiliana, Iași, 2002, 499-506.
- GRIVU O, JIANU RODICA, POP I, PODARIU ANGELA - *Terminologia în Ortodontică*, ed Mirton, Timișoara, 1994, 11-51.
- GOLAN I, BAUMERT U, HRALA BP - *Dentomaxillofacial variability of cleidocranial dysplasia: clinicoradiological presentation and systematic review*, Dentomaxillary radiology, 2003, 32:347-352.
- GOZDZIEWSKI S, NIZANKOWSKI C, R KINDLIK - *Die morphologische Analyse des Canalis infraorbitalis und des Foramen infraorbitale beim Menschen*, Anat Anz, 1979, 145:517-527.
- HUNTER A, MH KAUFMAN, A MCKAYET al - *An ontology of human developmental anatomy*, Journal of Anatomy, 2003, 203:347-355.
- KURLEJ W, GOZDZIEWSKI S, J MAREK - *Morphology of the incisive fossa, canal and foramen in man*, Folia Morphol, 1983, 42:129-138.
- Langman's Medical Embriology - Sixth Edition Williams Wilkins, 1989, 139-180, 300-321.
- LEO J, CASSELL MD, RA BERGMAN - *Variation of human infraorbital nerve, canal, and foramen*, Ann Anat, 1995, 177:93-95.
- MILICESCU VIORICA, MILICESCU IOANA DUDUCA - *Creșterea generală și cranio-facială la copil*, Ed Viața Medicală Românească, 2001, 29-170.
- PALUMBO C, M FERRETTI, A. DE POL - *Apoptosis during intramembranous ossification*, Journal of Anatomy, 2003, 203:589-598.
- RACZ L, M SERES-STURM, K. BRÎNZANIUC et al - *Malformation of the skull associated with dental anomalies at an adult*, XVII International Symposium of Morphological Sciences, Timișoara, 2002, Abstract Book, 261.
- SERES-STURM L, NICULESCU V, MATUSZ P - *Anatomie stomatologică și cervico-oro-facială*, Ed Mirton, 1997, 15-37.



Date de analiza a calității cărnii și produselor din carne din județul Brașov, în perioada 1995-2002

Lavinia Buvnariu¹, Ramona Ureche²

Obiectivul acestei lucrări a fost evaluarea datelor de analiză a calității principalelor sortimente de carne și preparate din carne din unitățile alimentare de desfacere și producție din Brașov, pe parcursul a opt ani (1995-2002). Au fost analizate în laborator în total 1970 de probe de alimente carnată și testate pentru caracteristicile organoleptice, fizico-chimice și bacteriologice. Pe întreaga perioadă de studiu, 55,63% dintre probele testate au fost necorespunzătoare. Se observă că peste jumătate din probele testate au fost în afara cerințelor standard de calitate a alimentului pentru toți indicatorii, cele mai afectate fiind caracteristicile fizico-chimice, urmate de cele bacteriologice și respectiv organoleptice. Per total, trendul indicatorilor probelor analizate de la un an la altul a fost variat, cu maxime de pondere în 2002 (76,69% necorespunzătoare) și 2001 (61,53% necorespunzătoare), deci în ultimii ani față de primii luați în studiu. În ansamblu se observă o degradare a calității alimentelor carnată investigate în ultimii doi ani din perioada de studiu, la toate caracteristicile de calitate evaluate.

Cuvinte cheie: carne, aliment, unitati alimentare, analize laborator

The aim of this paperwork was to evaluate quality analysis data of meat and meat products collected from food units in Brașov district, during 1995-2002.

We analysed samples of meat products for their organoleptic, physico-chemical and microbiological characteristics in our lab 1970.

During this time, 55,63% of the tested samples did not correspond to hygienic requirements. More than half of the samples were below quality standards, the most affected parameters being chemical and bacteriological ones. Indicators trend during this time was variable, with peaks in 2002 (76,69% of non corresponding samples) and 2001 (61,53% of non corresponding samples).

In conclusion, we observed for all quality parameters monitored, a degradation of meat quality per total in the last two years of study.

Key words: meat, food, food units, lab tests

Carnea este cel mai important aliment de origine animală, atât prin valoarea sa nutritivă, cât și prin amploarea consumului. Ea are valoare plastică deosebită datorită cantității mari de proteine cu valoare biologică ridicată. Conține, de asemenea – în funcție de specie, de vârstă, de furajarea animalului, ca și de rasă, o cantitate variabilă de lipide (majoritatea trigliceride), vitamine (din complexul B) și unele săruri minerale (fosfor, fier, iod, fluor). Cu excepția unor cantități scăzute de glicogen sau de glucoză, carnea este practic lipsită de glucide.^{1,5}

Prin conținutul ridicat de proteine de calitate, vitamine cu rol hematopoietic și fier bine utilizabil digestiv, carnea este considerată aliment antianemiant. Este de asemenea un aliment de protecție, în sensul că

furnizează organismului proteinele de calitate necesare pentru creșterea capacității antitoxice și antiinfecțioase a organismului. Principalele neajunsuri care i se pot reproșa sunt: acțiunea acidifiantă (metabolic), datorită predominanței anionilor, fosfor, sulf, clor, față de cationi. De asemenea, conține o cantitate relativ mare de purine, iar unele sortimente (mai ales viscere), și colesterol. Datorită acestui fapt, ea este contraindicată în unele afecțiuni metabolice, cum ar fi ateroscleroza sau guta.^{1,2}

Carnea, prin componentele sale este ca și laptele, un aliment foarte perisabil. Ea se transformă relativ rapid, sub influența unor componenți existenți în structura sa, sau sub influența enzimelor elaborate de microorganismelor care o contamenează.

Asigurarea siguranței alimentului este esențială, prin implementarea sistemului de Analiză a Riscurilor și Punctelor Critice de Control prin identificarea și înregistrarea problemelor referitoare la produse, procesele tehnologice de producție și rețetarea de

¹Agencia Regională de Securitatea Alimentelor Brașov

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

Adresa de corespondență: dr. Lavinia Buvnariu, Agenția națională de Securitatea Alimentelor Brașov; email: laviniabuvnariu@personal.ro sau monad@umftgm.ro

Tabelul I. Numărul de probe de produse alimentare carnatate luate în evidență (perioada 1995-2002)

Probe analizate	Perioada de studiu							Total probe	
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001		2002
Examenul organoleptic									
Necorespunzătoare	193	49	-	36	19	12	11	1	321
Corespunzătoare	31	831	-	204	173	150	158	102	1649
Examenul fizico-chimic									
Necorespunzătoare	103	297	-	130	88	59	86	70	833
Corespunzătoare	121	583	-	110	104	103	83	33	1137
Examenul bacteriologic									
Necorespunzătoare	55	196	-	68	51	46	36	35	487
Corespunzătoare	169	684	-	172	141	116	133	68	1483
Concluzia finală									
Necorespunzătoare	126	421	-	167	119	80	104	79	1096
Corespunzătoare	98	459	-	73	73	82	65	24	874

preparare la toate sortimentele de produse din carne care sunt pe piață. Se adaugă în plus importanța inițierii acțiunilor necesare și ținerea sub control a produselor pe parcursul remedierii deficiențelor sau condițiilor necorespunzătoare cu privire la siguranța produselor alimentare.^{6,7}

MATERIAL ȘI METODĂ

Obiectivul acestei lucrări a fost evaluarea și interpretarea datelor de analiză a calității principalelor sortimente de carne și preparate din carne din unitățile alimentare de desfacere și producție din Brașov, pe parcursul a opt ani (1995-2002).

Datele au fost culese din baza de date a Inspectoratului de Sănătate Publică Brașov, retrospectiv pe opt ani, pe variate sortimente de carne și derivate, analizate calitativ în laborator și prin control. Probele de produse analizate au fost recoltate atât de la producători cât și din comerț, alături de unitățile de transport și depozitare.

Recolate și analizate conform ultimelor standarde în domeniu^{8,9,10,11,12} produsele luate în evidență au fost urmărite din punct de vedere organoleptic, fizico-chimic și bacteriologic.

Datele au fost înregistrate într-o bază de date computerizată tip FoxPro și interpretate statistic și grafic în Excel.

REZULTATE

Au fost analizate în laborator în total 1970 de probe de alimente carnatate, pe parcursul a 8 ani de zile, din care toate au fost testate în aceeași zi de la recoltare pentru caracteristicile organoleptice, fizico-chimice și bacteriologice. Din păcate datele anului 1997 lipsesc, dar vor fi revizuite și adăugate ulterior în studiu.

Din rezultatele trasate, repartizate pe categoria Corespunzătoare și Necorespunzătoare, am dedus următoarele (Tabelul I):

-pe întreaga perioadă de studiu, 55,63% dintre probele testate au fost necorespunzătoare (o pondere

foarte ridicată) din punctul de vedere al tuturor parametrilor investigați

-separat pe categorii de analiză, din punct de vedere organoleptic doar 16,29% din probe au fost necorespunzătoare

-parametrii fizico-chimici au evidențiat o cifră de 42,28% de probe care nu corespund standardelor,

-microbiologic nu erau corespunzătoare cerințelor igienico-sanitare 24,72% dintre cele testate cu risc crescut de transmitere a toxinfecțiilor alimentare la consumator

-se observă că peste jumătate din probele testate au fost în afara cerințelor standard de calitate a alimentului pentru toți indicatorii, cele mai afectate fiind caracteristicile fizico-chimice, urmate de cele bacteriologice și respectiv organoleptice^{4,8}

-per total, trendul indicatorilor probelor analizate de la un an la altul a fost variat, cu maxime de pondere în 2002 (76,69% necorespunzătoare) și 2001 (61,53% necorespunzătoare), deci în ultimii ani față de primii luați în studiu

-evoluția pe ani a procentelor de calitate necorespunzătoare a alimentelor investigate organoleptic a fost în scădere evidentă începând cu 1995 către 2002, respectiv cu o evoluție constantă de-a lungul celor 8 ani monitorizați pentru parametrii fizico-chimici dar cu o cifră maximă pentru 2002 (67,96%), iar pentru indicatorii bacteriologici o evoluție aproape de platou cu un procent maxim pentru 2002 (33,98%)

-în ansamblu se observă o degradare a calității alimentelor carnatate investigate în ultimii doi ani din perioada de studiu, la toate caracteristicile de calitate evaluate (Tabelul I).

Monitorizarea datelor pentru analizele fizico-chimice s-a făcut pe grupe de produse, astfel din cele 1970 de probe prelevate pe parcursul perioadei de studiu au fost:

-Mezeluri: 1261 de probe

-Carne preparată: 492 de probe

-Carne crudă: 217 probe.

Tabelul II. Ponderea probelor necorespunzătoare la parametrii fizico-chimici de calitate a cărnii și preparatelor din carne (%), perioada 1995-2002

Parametrii fizico-chimici	Perioada de studiu							
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Umiditate	54,76	54,07	-	54,32	55,01	54,99	59,14	56,71
Sare	2	2,22	-	2,11	2,02	1,79	1,93	1,85
Nitriți	3,71	3,65	-	3,35	3,76	2,31	2,37	2,81
Grăsimi	28,57	28,06	-	29,3	27,89	28,66	24,09	26,88
Proteine	13,29	15,13	-	14,17	14,41	12,99	12,91	12,02
Colagen	1,77	2,66	-	1,85	1,86	2,04	1,83	2,02

Principalii parametri de calitate fizico-chimici testați, au fost evidențiați în tabelul II și anume:

- Umiditatea
- Conținutul de sare
- Nitriții
- Grăsimea din produs
- Proteinele
- Colagenul.

Din totalul probelor luate în studiu pe cei șapte ani, dar separat pe proprietăți fizico-chimice analizate în laborator, am observat următoarele (Tabelul II):

-pentru umiditate, am găsit în medie 55,02% probe necorespunzătoare, cu o cifră maximă înregistrată în anul 2001 (59,14%)

-pentru conținutul de sare, o medie de 1,99% probe necorespunzătoare, cu un procent maxim în anul 1996 (2,22%)

-nitriții care au depășit standardele admise au acoperit o medie de probe necorespunzătoare de 3,34%, maximal în 1999 (3,76%)

-grăsimea din rețetele de preparare a fost peste valorile permise la 28,03%, maxim în anul 2000 (28,66%)

-proteinele prezente în compoziția preparatelor de carne au fost sub norma cerută la 13,87% din probe, maxim întâlnite în anul 1996 cu o cifră de 15,3% necorespunzător

-colagenul din conținutul derivatelor de carne a depășit norma admisă prin standard la 2,04% din probele testate, în special în anul 1996 (2,66%).

Aceste valori de determinare variază de la un an la altul, cel mai evident parametru depășit fiind cel de umiditate permisă, iar anul cel mai afectat prin probe analizate necorespunzătoare a fost anul 1966.

CONCLUZII

Pe baza datelor furnizate de Laboratorul de chimie sanitară a Direcției de Sănătate Publică Județeană din Brașov, rezultă că există lipsă de aparatură pentru a analiza metalele grele din produsele carnatate conform cerințelor metodologice transmise.

În ceea ce privește testele de salubritate, se impune o mai atentă supraveghere a calității nutritive și a contaminării microbiologice a cărnii proaspete și preparatelor, respectarea normelor sanitare de către producători și comerciant, pentru profilaxia îmbolnăvirilor în rândul populației.

Rezultatele evidențiază următoarele:

-pe întreaga perioadă de studiu, o pondere foarte ridicată (55,63%) dintre probele testate au fost necorespunzătoare

-separat pe categorii de analiză, din punct de vedere organoleptic doar 16,29% din probe au fost necorespunzătoare

-parametrii fizico-chimici au evidențiat o cifră de 42,28% de probe care nu corespund standardelor,

-microbiologic nu erau corespunzătoare cerințelor igienico-sanitare 24,72% dintre cele testate cu risc crescut de transmitere a toxinfecțiilor alimentare la consumator

-per total, trendul indicatorilor probelor analizate de la un an la altul a fost variat, cu maxime de pondere în ultimii ani față de primii luați în studiu

-evoluția pe ani a procentelor de calitate necorespunzătoare a alimentelor investigate organoleptic a fost în scădere evidentă către 2002, respectiv cu o evoluție constantă de-a lungul celor 8 ani monitorizați pentru parametrii fizico-chimici, iar pentru indicatorii bacteriologici o evoluție aproape de platou

-în ansamblu se observă o degradare a calității alimentelor carnatate investigate în ultimii doi ani din perioada de studiu, la toate caracteristicile de calitate evaluate

-valorile de determinare fizico-chimică (umiditate, grăsime, proteine, nitriți, sare și colagen) variază de la un an la altul, cel mai evident parametru depășit fiind cel de umiditate permisă, iar anul cel mai afectat prin probe analizate necorespunzătoare fiind anul 1966.

Recomandări

-Sintetizarea datelor primite pe produse sau grupe de produse, calculându-se și media probelor analizate fizico-chimic.

-Analizarea produsului prelevat la toți parametrii conform metodologiei de lucru.

-Încadrarea produsului în specificația tehnică pe produs și rețeta de preparare.

-Efectuarea totalului testelor de salubritate prelevate.

-Toate județele să transmită datele cerute în scopul obținerii unei monitorizări naționale corecte a cărnii și derivatelor de carne din punct de vedere al caracteristicilor nutriționale și contaminării cu metale

-Considerăm că este necesar ca laboratoarele de determinări fizico-chimice să acorde mai multă atenție analizei complete a produselor prelevate atât din producție, desfacere cât și unitățile de alimentație publică

-Asigurarea siguranței alimentului, prin implementarea sistemului de Analiză a Riscurilor și Punctelor Critice de Control prin identificarea și înregistrarea problemelor referitoare la produse, procesele tehnologice de producție și rețetarul de preparare

Inițierea acțiunilor necesare și ținerea sub control a produselor pe parcursul remedierii deficiențelor sau condițiilor necorespunzătoare cu privire la siguranța produselor alimentare.

BIBLIOGRAFIE

1. GHIRCOIAȘU M - *Farul căminului: Alimentația științifică, normală și dietetică*, ed Velini, Suceava, 1995, 7-12.
2. MANESCU S, CUCU M, DUMITRACHE S - *Igienă*, ed Medicală, 1996.
3. MASSE R, VANIER L - *La conception populaire d'une saine alimentation et hygiene chez les francophones de Montreal*, J Can Diet Assoc, 2003, 52:15-20.
4. MERTZ W - *Food hygiene measurements*, J Amer Diet Assoc, 2002, 92:1463-1465.
5. THOMASSIN L - *L'evolution socio-culturel des comportements alimentaires du consommateurs*, Colloque Universitaire, Laval, 1993.
6. WILLETT WC - *Diet and health: meat?*, Science, 2004, 264:532-537.
7. WILLIAMS C - *Healthy eating: clarifying advice about meat and fish*, BMJ, 1995, 310:1453-1455.
8. *** - Department of Health - Food safety requirements, Committee on Medical Aspects of food policy, London, HMSO, 1994.
9. *** - Ordinul MS 825/1994 - Normele de igienă privind alimentele, 1994.
10. *** - H.G. nr. 953/15.11.1999 privind modificarea și completarea H.G. nr. 784/1996 pentru aprobarea Normelor Metodologice privind etichetarea produselor alimentare.
11. *** - O.G. nr.97/21.iunie.2001 privind reglementarea producției, circulației și comercializării alimentelor.
12. *** - Ordin al MS nr. 975 din 16 decembrie 1998 privind aprobarea normelor igienico-sanitare pentru alimente.



Evaluarea microcirculației la pacienții cu trombangită obliterantă

Cristina Chiorean¹, Katalin Mako², Z. Brassai², L. Cozlea²

Introducere. Trombangita obliterantă este o boală inflamatorie și obstructivă segmentară ce afectează arterele și venele mici și mijlocii ale extremităților.

Scopul lucrării: evaluarea microcirculației, a hemodinamicii și reactivității microcirculației cu ajutorul fluxmetriei laser Doppler la pacienții cu boala Buerger

Material și metodă: Am examinat 32 pacienți cu trombangită obliterantă (diagnosticul pozitiv pe baza scorului Papa-Adar) internați în Clinica Medicală II, Tîrgu Mureș. Pentru evaluarea microcirculației am folosit un flowmetru laser Doppler. Am urmărit valorile fluxului bazal microcirculator la nivelul membrului superior și inferior, hiperemia reactivă postoclusivă, și reactivitatea la expunerea la rece.

Rezultate: Examinarea fluxului bazal pune în evidență aplatizarea undelor p la nivel acral atât la nivelul membrelor superioare cât și cele inferioare. Hiperemia reactivă postoclusivă prezintă valori crescute ale timpului de atingere a fluxului maxim (time to peak flow) și valori scăzute ale hiperemiei (peak flow). (membrul superior $59,13 \pm 22,23\%$ și membrul inferior $49,93 \pm 20,15\%$ $p=0,08$).

Testul la rece a fost pozitiv la 23 bolnavi (71,8%) cu scăderea medie a fluxului bazal la stimul rece de $40,09 \pm 16,6\%$ iar în subgrupa cu test pozitiv $58,17 \pm 11,6\%$ (minim 35%, maxim 78%) (testele sunt considerate pozitive dacă scăderea fluxului bazal la stimul rece este peste 30%).

Concluzii: examinările microcirculatorii pun în evidență la pacienții cu trombangită obliterantă modificări morfologice ale undelor microcirculatorii acrale atât la nivelul membrelor superioare cât și la cele inferioare, cu scăderea fluxului și a hiperemiei reactive postoclusive, confirmând afectarea microcirculației, a rezervei circulatorii și a capacității vasodilatatorii totale atât la membrele superioare cât și la cele inferioare.

Cuvinte cheie: trombangită obliterantă, microcirculație, fluxmetria laser Doppler

Introduction: Thromboangiitis obliterans is an inflammatory and segmentary obstructive disease, which affects arteries and small and middle veins of the extremities.

Aim: Evaluation of microcirculation, hemodynamics and reactivity of the microcirculation by Doppler laser flowmetry in patients with Buerger disease

Material and methods: We examined 32 patients with Buerger disease (Papa-Adar scoring positive criteria) admitted to the 2nd Medical Clinic Tîrgu Mureș. To evaluate the microcirculation we used a Doppler laser flow meter, assessing the values of the basic flow of the microcirculation in arms and legs and the reactive postoclusive hyperemia, as well the reactivity at cold exposure.

Results: Examination of the basic flow shows a flattening of P waves at acral level in arms and legs as well. The reactive postoclusive hyperemia presents increased values of time to peak flow and lower values of hyperemia (peak flow) (arms $59,13 \pm 22,23\%$, legs $49,93 \pm 20,15\%$ $p=0,08$). The test of cold exposure was positive for 23 patients, with an average decrease of the basic flow at cold stimuli by $40,09 \pm 16,6\%$ and in the subgroup with a positive test of $58,17 \pm 11,6\%$.

Conclusions: Microcirculation examinations in patients with thromboangiitis obliterans show morphological modifications of acral microcirculation waves as well as in arms as in legs, by decreasing the flow and the reactive postoclusive hyperemia, confirming the affection of the microcirculation, of the circulatory reserve and of the total vasodilatation capacity in the arms and legs as well. The Doppler laser flowmetry is a useful method in the evaluation of these microhemodynamic modifications.

Key words: thromboangiitis obliterans, microcirculation, laser Doppler flowmetry

Fluxmetria laser Doppler a fost descrisă pentru prima dată de Stern în 1975, ca o metodă de investigație nouă, neinvazivă a microcirculației. Tehnica se bazează pe principiul Doppler: fasciculul de undă monocromatic emis de aparat este reflectat de țesutul examinat, lungimea de undă a fasciculului reflectat se schimbă, această schimbare fiind direct proporțională cu numărul hematiilor și cu viteza de circulație a acestora.⁶

Fasciculul reflectat este receptat de un detector, care transformă modificarea de frecvență în flux circulator capilar a țesutului examinat. Fasciculul pătrunde în adâncime de 1 mm pe o suprafață de 1 mm² detectând microcirculația într-un volum de 1mm³ de țesut. La această adâncime sunt localizate capilarele nutritive și șunturile termo-reglatoare. Microcirculația măsurată prin această metodă nu este echivalentă cu circulația reală a țesutului examinat, de aceea unitatea de măsură a circulației detectate prin această metodă este denumită flux, aceasta fiind unitatea de măsură relativă a microcirculației exprimată în unități de perfuzie sau în volți (depinzând de aparatul folosit).^{1,4}

¹Clinica Medicală III, Universitatea de Medicină și Farmacie din Tîrgu-Mureș

²Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie din Tîrgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Cristina Chiorean, Clinica Medicală III, str. Revoluției Nr 35, Tg. Mureș, e-mail: drchiorean@yahoo.fr

Trombangita obliterantă (boala Buerger): este o boală inflamatorie și obstructivă segmentară ce afectează arterele și venele mici și mijlocii ale extremităților, asociază manifestări de ischemie arterială cronică cu episoade recurente de tromboflebită superficială și cu sindrom Raynaud atipic.³

Cauza bolii este necunoscută. Predominența sexului masculin este aproape exclusivă, numai 1-5% din bolnavi sunt femei. Debutul bolii se situează cel mai adesea între 20 și 40 de ani, vârsta tânără a bolnavilor constituind un criteriu esențial de diagnostic diferențial față de ateroscleroza obliterantă.²

Tutunul poate juca un rol etiologic indiscutabil, întrucât 99% din bolnavi sunt sau au fost mari fumători de țigarete.^{11,20}

Nu este stabilit mecanismul prin care acționează tutunul: efect toxic al monoxidului de carbon asupra peretelui arterial, efect vasoconstrictor intens și prelungit al nicotinei, mecanism de hipersensibilizare la tutun.⁴

Caracteristicile bolii sunt manifestările de ischemie periferică la membrele inferioare, cu aspectul unei claudicații intermitente sau durerii de decubit, apărute la un bărbat sub 40 ani, mare fumător.

Atingerea concomitentă a membrelor superioare este relativ frecventă și adesea asimptomatică, ischemia intermitentă sau persistentă este, de asemenea distală.

Uneori leziunile vasculare se exprimă printr-un sindrom Raynaud atipic.¹⁸

La 40-50% din bolnavi, o flebită superficială, frecvent cu caracter migrator, precede sau însoțește manifestările de ischemie periferică.⁹

Examenul obiectiv al arterelor periferice arată permeabilitatea vaselor mari (femurală, poplitee, brahiale etc.) și abolirea pulsațiilor la pedioase și/sau la tibiale posterioare sau la alte artere distale. Explorări sunt în linii mari cele folosite în diagnosticul aterosclerozei obliterante periferice. Examenul Doppler permite demonstrarea neinvazivă a reducerii fluxului arterial prin arterele distale. Arteriografia, aduce elemente semnificative, diferite de cele întâlnite în ateroscleroza obliterantă: gracilitate arterială distală, îngustare endoarterială și tromboză de întindere variabilă, începând cel mai adesea la periferie, leziuni obstructive alternând cu segmente strict normale de vas, aspect normal al vaselor mari (aortă, iliaice, femurale), aspect tipic de "tirbușon" al colateralelor în jurul zonei de obstrucție.¹¹

În această lucrare am propus evaluarea hemodinamicii microcirculației cutanate și a funcției endoteliale (vasodilatația mediata de flux) la un grup de bolnavi cu trombangită obliterantă. Examinările au avut următoarele scopuri: evaluarea caracteristicilor microcirculației (flux bazal membre superioare și inferioare, hiperemie reactivă postocluzivă la membrele superioare și inferioare,) și testul la rece pentru evaluarea reactivității vasculare, a sensibilității la rece a bolnavilor cu boala Buerger.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost incluși în studiu 32 pacienți cu trombangită obliterantă internați în Clinica Medicală II Târgu Mureș în perioada 2002 – 2005. Criteriile de includere: pacient tânăr, fumător, fără alți factori de risc pentru ateroscleroză, manifestări de boală ocluzivă arterială distal de artera poplitee și istoric de tromboflebite superficiale, eventual semne de ischemie cronică la unul sau mai multe degete ale mâinii, asociate sau nu cu sindrom Raynaud, modificări arteriografice caracteristice.

Pentru diagnosticul pozitiv al bolii am utilizat scorul Papa-Adar. Examenul clinic și paraclinic al bolnavilor, toate determinările au fost efectuate de același grup de investigatori, în condiții standardizate, la termene stabilite dinainte, trecând rezultatele pe fișe tip.

Media de vârstă a pacienților a fost de $41,1 \pm 6,2$ ani (valoare medie $\pm$ deviația standard), minim 30 ani, maxim 50 ani. Repartizarea pe sexe: 3 femei (9,3%), bărbați 29 (90,6%).

La 6 pacienți (18,75%) din grup a fost prezent fenomenul Raynaud atipic iar la 10 bolnavi (31,25%) era prezentă afectarea atât a membrelor inferioare cât și a membrelor superioare. La 25 bolnavi (78,125%) afectarea membrelor inferioare era bilaterală. Indicele Doppler a fost $0,54 \pm 0,17$ (minim 0,18 maxim 0,85). 17 bolnavi (53,12%) din lot erau în stadiul II al bolii iar restul de 15 pacienți (46,87%) în stadiul III (stadializare Fontaine/WHO).

Pentru determinările microcirculatorii am folosit un aparat laser Doppler PowerLab200 (ADInstruments, Anglia). Toate persoanele din studiu au fost examinate după aclimatizare și repaus de 20 minute, în aceeași cameră de examinare, cu temperatura camerei între 20-22 grade Celsius și umiditate constantă.

Electrozii de examinare au fost plasați cu ajutorul unor benzi dublu-adezive, la nivelul falangei distale a degetului 3 mână stângă și la nivelul halucelui piciorului stâng respectiv la arteriopați la piciorul cu indice Doppler mai scăzut. Fluxul bazal a fost înregistrat 5 minute la nivelul fiecărui membru examinat.

După înregistrarea fluxului bazal timp de 5 minute am produs ocluzie arterială (la nivelul arterei brahiale la membrul superior și la nivelul arterelor gambei la nivelul membrului inferior) de 3 minute, cu presiune suprasistolice (200-220 mmHg, cu ajutorul manșetei unui tensiometru). Fluxul bazal scade în timpul compresiei, dar nu dispare total, această valoare este denumită "zero biologic".

La întreruperea ocluziei apare o creștere bruscă a fluxului bazal la persoanele sănătoase atingând valoarea maximă (peak flow) în câteva secunde (time to peak flow). În timpul și 5 minute după ocluzia arterială modificările de flux au fost înregistrate continuu.

Valorile fluxului bazal sunt exprimate în mV. Interpretarea testului de hiperemie reactivă se

Tabelul I. Valorile medii, deviațiile standard ale fluxului bazal și ale hiperemiei reactive postocluzive membrele superioare și inferioare la lotul pacienților cu trombangită obliterantă și prelucrarea statistică a datelor (Wilcoxon matched pairs test)

	Nr. caz	Medie $\pm$ st. dev	p
Flux bazal mb. sup (mV)	32	91,25 $\pm$ 35,96	
Flux bazal mb. inf (mV)	32	70,76 $\pm$ 44,91	0,037*
Hiperemie postocluzivă mb. sup (%)	32	59,13 $\pm$ 22,23	
Hiperemie postocluzivă mb inf. (%)	32	49,93 $\pm$ 20,25	0,08

Tabelul II. Valorile comparative ale fluxului bazal și ale hiperemiei reactive postocluzive membrele superioare și inferioare la lotul pacienților cu trombangită obliterantă, la persoanele sănătoase și la pacienții cu ateroscleroză cronică obliterantă a membrelor

	Trombangită obliterantă (n=32)	Persoane sănătoase (n=45)	Bolnavi cu ateroscleroză obliterantă (n=30)
Flux bazal mb. sup (mV)	91,2 $\pm$ 25,9	157,3 $\pm$ 21,6	118,1 $\pm$ 26,6
Flux bazal mb. inf (mV)	70,7 $\pm$ 14,9	119,5 $\pm$ 21,8	75,4 $\pm$ 16,6
Hiperemie postocluzivă mb sup (%)	59,1 $\pm$ 12,2	109,1 $\pm$ 18,5	109,4 $\pm$ 10,9
Hiperemie postocluzivă mb inf. (%)	49,9 $\pm$ 10,2	105,5 $\pm$ 22,1	57,6 $\pm$ 21,5

efectuează cu ajutorul software-ului PowerLab (softul PowerLab ADInstruments Chart v4.0.1 for WindowsR / E & S Series), prin programul de analiză statistică, care calculează valorile medii (area under curve) și valorile maxime înregistrate.

Calcularea creșterii procentuale a valorii fluxului bazal se efectuează conform formulei: $\% = [(PF \times 100) / BF] - 100$ unde PF este fluxul maxim (peak flow) înregistrat după întreruperea bruscă a ocluziei, iar BF (basal flow) este valoarea medie a fluxului bazal. În literatura de specialitate această creștere procentuală, la persoanele sănătoase, este de 100-150% atât la nivelul membrului superior cât și la membrul inferior.^{1,18}

Rezultatele înregistrărilor microcirculatorii au fost comparate cu rezultatele a 45 persoane sănătoase și 30 bolnavi cu ateroscleroză obliterantă a membrelor (stadiile II-III Fontaine).

Testul la rece constă în expunerea la stimuli reci (apă la temperatură de 4 grade Celsius) a membrului examinat, cu înregistrarea concomitentă a modificărilor microcirculatorii.⁷

REZULTATE

Examinarea fluxului bazal la pacienții cu trombangită obliterantă pune în evidență aplatizarea undelor p la nivel acral atât la nivelul membrelor superioare cât și la cele inferioare. Hiperemia reactivă postocluzivă prezintă valori crescute ale timpului de

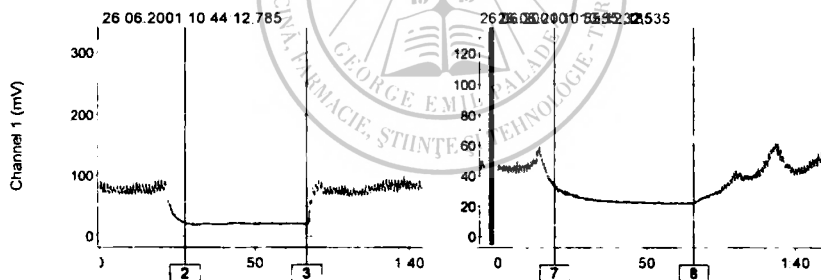


Figura 1. Înregistrare laser Doppler: hiperemie reactivă membru superior (prima curbă) și membru inferior (a doua curbă) la un pacient din lotul bolnavilor cu trombangită obliterantă. Imagine 1:50. Flux bazal membru inferior 76 mV, creștere 41,8%, membru inferior flux bazal 44mV, creștere 36,3%

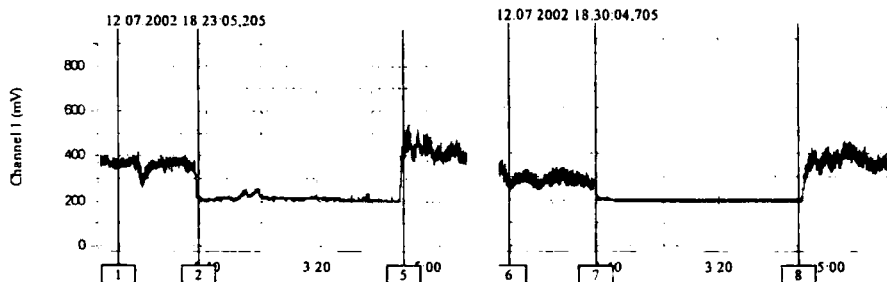


Figura 2. Hiperemie reactivă postocluzivă la o persoană sănătoasă. Imagine 40:1. Valoarea medie a fluxului bazal la nivelul membrului superior (prima curbă) 284mV, creșterea postocluzivă a fluxului (peak flow) 126% și time to peak 3 secunde, iar la nivelul membrului inferior fluxul bazal mediu este 206mV., peak flow 113 %, time to peak 8 secunde

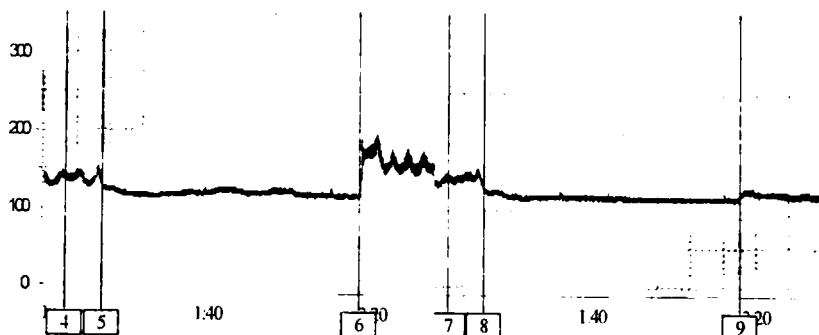


Figura 3. Flux bazal și hiperemie reactivă postocluzivă la nivelul membrului superior (prima curbă) și cel inferior (a doua) curbă la un pacient cu ateroscleroză cronică obliterantă. Imagine 50:1. Flux bazal membru superior 118mV, hiperemie microcirculatorie la membrul superior 72%, iar la nivelul membrului inferior flux bazal 44 mV hiperemie postocluzivă absentă

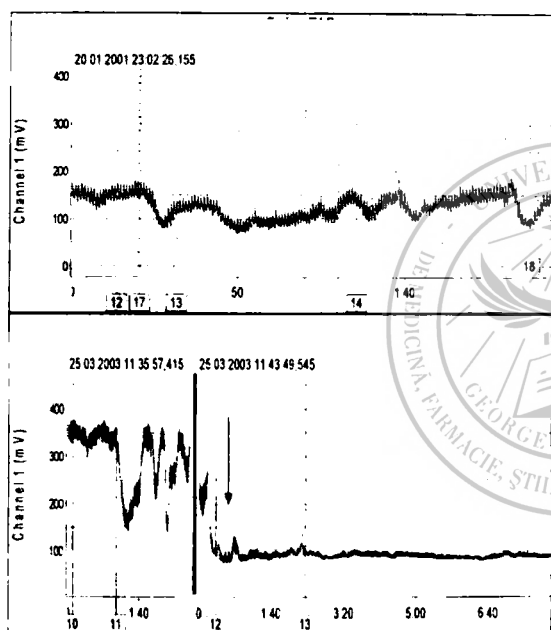


Figura 4. Test la rece la persoană sănătoasă (curba de sus) și la pacient cu trombangită obliterantă și sindrom Raynaud (curba de jos)

Testul la rece efectuat la bolnavii cu trombangită obliterantă a fost pozitiv la 23 bolnavi (71,8%) cu scăderea medie a fluxului bazal la stimul rece de $40,09 \pm 16,6\%$ iar în subgrupa cu test pozitiv $58,17 \pm 11,6\%$ (minim 35%, maxim 78%) (testele sunt considerate pozitive dacă scăderea fluxului bazal la stimul rece este peste 30%). În figura 4 sunt redată două teste la rece: primul fiziologic și cel de-al doilea patologic, săgețile indicând reacția microcirculatorie la stimul rece. Scăderea la persoane sănătoase 30%, peste această valoare persoana examinată prezintă hipersensibilitate la rece.

DISCUȚII

În această lucrare am propus evaluarea caracteristicilor microcirculației (flux bazal, hiperemie reactivă postocluzivă și reactivitate la rece) la un lot de pacienți cu trombangită obliterantă (boala Buerger).

Au fost examinați 32 (n=32) de bolnavi, media de vârstă a pacienților a fost de $41,1 \pm 6,2$ ani și toți pacienții din lot erau fumători. Atât media de vârstă cât și repartizarea pe sexe a lotului examinat corespunde cu datele din literatura de specialitate, boala Buerger fiind prin definiție boala bărbaților tineri fumători.¹⁵

Dintre factorii de risc cardiovasculari - în afara fumatului - singura modificare era scăderea fracțiunii protectoare a colesterolului (HDL) la majoritatea bolnavilor din lot (sub 40mg% la 96,7%).

Examinările microcirculatorii pun în evidență aplatarea undelor p la nivel acral atât la nivelul membrelor superioare cât și celor inferioare, cu scăderea fluxului bazal atât la nivelul membrului superior cât și la cel inferior comparativ cu lotul sănătos și cu rezultatele înregistrate la nivelul membrelor superioare neafectate a bolnavilor cu ateroscleroză obliterantă a membrelor. Aceste modificări prezente la bolnavii cu trombangită obliterantă (cu capilare și arteriole în formă de „șirag de mărgelă”) apar din cauza spasticității vasculare segmentare accentuate în special la efectul noradrenalinei, care duc la o hiperpermeabilitate endotelială cu exudat macromolecular și cu necroză fibrinoidă.^{10,16}

atingere a fluxului maxim (time to peak flow) și valori scăzute ale hiperemiei (peak flow).

Rezultatele înregistrărilor reprezentate în mV (pentru flux bazal și în procente pentru hiperemia postocluzivă) sunt redată în tabelul I.

Pentru a putea evalua și compara rezultatele, am efectuat măsurători microcirculatorii corespunzătoare și la un grup de persoane sănătoase (n=45), și la un lot de bolnavi cu ateroscleroză cronică obliterantă a membrelor (n=30).

Datele comparative ale înregistrărilor sunt redată în tabelul II, iar înregistrările microcirculatorii sunt redată în figurile 1, 2 și 3.

Se descrie deasemenea o sensibilitate celulară crescută a colagenului I și III față de angiotensina II și față de noradrenalină¹⁶, precum și creșterea nivelului de iCAM-1 cu puternic efect proinflamator și protrombotic.¹⁹

Valorile hiperemiei reactive postoclusive sunt valori reduse atât la membrele inferioare cât și cele superioare față de valorile normale ale testului (100-150% conform datelor din literatură și conform datelor noastre pe lotul de persoane sănătoase), - 59,1±22,2% membre superioare și 49,9±20,15% membre inferioare. Menționăm că la lotul bolnavilor cu ateroscleroză obliterantă, valorile hiperemiei postoclusive la nivelul membrelor superioare neafectate sunt mai mari comparativ cu lotul bolnavilor cu boală Buerger, demonstrând afectarea morfofuncțională și hiporeactivitatea vasculară generalizată la acești pacienți.

Aceste rezultate sugerează afectarea microcirculației, a rezervei circulatorii și a capacității vasodilatatorii totale atât la membrele superioare cât și la cele inferioare în cazul pacienților cu trombangită obliterantă. La pacienții cu trombangită obliterantă este prezentă și o disfuncție endotelială manifestată prin dereglarea vasodilației dependente de endoteliu (acetilcolină) prin inhibarea secreției de NOS și reducerea sintezei de NO, dar fără afectarea reactivității vasculare independente de endoteliu (nitroprusiat de sodiu).^{11,12} Scăderea reactivității vasculare dependente de endoteliu în lucrarea de față este demonstrată prin evidențierea alterării vasodilației mediate de flux (flow mediated dilation – FMD)⁵, adică prin scăderea hiperemiei reactive postoclusive, care este mediata de oxidul nitric endogen.¹⁷

Testul la rece efectuat la bolnavii cu trombangită obliterantă a fost pozitiv la 71,8% din bolnavi, confirmând hiperreactivitatea la rece a bolnavilor cu boala Buerger.⁷

CONCLUZII

Cu ajutorul fluxmetriei laser Doppler, în această lucrare am demonstrat vasospasticitate generalizată la nivel microcirculator (atât la membrele superioare cât și la cele inferioare) și hiporeactivitate vasculară și microcirculatorie la bolnavii cu trombangită obliterantă. Hipersensibilitatea la rece a pacienților cu boală Buerger și sindrom Raynaud poate fi obiectivizată prin efectuarea testului la rece care demonstrează prăbușirea fluxului bazal microcirculator la stimul rece.

Fluxmetria laser Doppler este o metodă obiectivă, neinvazivă, reproductibilă, utilă pentru evaluarea microcirculației la bolnavii cu trombangită obliterantă.

BIBLIOGRAFIE

- ALEXANDER MA, SCHABAUER MD, THOM W et al - *Cutaneous laser Doppler flowmetry: Applications and Findings*, Mayo Clin Proc, 1994, 69:564-574.
- BORNER C, HEIDRICH H - *Long-term follow-up of thromboangiitis obliterans* (review), Vasa, 1998, 27:80-86.
- BRASSAI Z - *Thromboangiitis obliterans*, in: Kardiológia. Angiologia, Ed Spinger, Budapest, 1999, 26-50, 102-147.
- CE BLACK, N HUANG, PC NELIGAN et al - *Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses in human skin vasculature*, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2001, 281: R1097-R1104.
- CELMAYER DS, SØRENSEN KE, GEORGAKOPOULOS D et al. - *Cigarette smoking is associated with dose related and potential reversible impairment of endothelium dependent dilation in healthy young adults*, Circulation, 1993, 88:2149-2155.
- FARKAS K - *Laser Doppler flowmetry – a new method for the evaluation of microcirculation*, Lege Artis Medicinæ, 1998, 8:4-13.
- GASSER P, MULLER P, MAULI S et al - *Evaluation of reflex cold provocation by laser Doppler flowmetry in clinically healthy subjects with a history of cold hands*, Angiology, 1992, 5:389-394.
- JOANNIDES R, HAEFELI WF, LINDER L et al - *Nitric oxide is responsible for flow dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo*, Circulation, 1995, 91:1314-1319.
- JOYCE JW - *Buerger's disease (thromboangiitis obliterans)*, Rheum Dis Clin North Am, 1990, 16:463-470.
- KHAN F, SPENCE VA, WILSON SB et al - *Quantification of sympathetic vascular responses in skin by laser Doppler flowmetry*, Int J Microcirc Clin Exp, 2001, 10:145-153.
- KIOWSKI W, LINDER L, STOSCHITZKY K et al - *Diminished vascular response to inhibition of endothelium derived nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers*, Circulation, 1994, 90:27-34.
- MORRIS SJ, SHORE AC - *Skin blood flow response to the iontophoresis of acetylcholine and sodium nitropruside in man: possible mechanism*, J Physiol, 1996, 496:531-542.
- NOON JP, WALKER BR, HAND MF et al - *Studies with iontophoretic administration of drugs to human dermal vessels in vivo: cholinergic vasodilatation is mediated by dilator prostanoids rather than nitric oxide*, Br J Clin Pharmacol, 1998, 45:545-550.
- OBEID AN, BARNETT NJ, DOUGHERTY et al - *A critical review of laser Doppler flowmetry*, J Eng Technol, 1990, 14:178-181.
- PAPA MZ, RABI I, ADAR R - *A point scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease*, Eur J Vasc Endovasc Surg, 1996;11(3):335-339.
- SUTSCH G, WENZEL R, KIOWSKI W et al - *Endothelin and its role in vascular physiology/biology*, in: Born, Schwartz: Vascular endothelium, Schattauer, 1997, 221-242.
- TOPORSIAN M, GOVINDARAJU K, NAGI M - *Downregulation of endothelial nitric oxide synthase in rat aorta after prolonged hypoxia in vivo*, Circul Res, 2000, 86: 671-675.
- Van Damme H, De Leval L, Creemers E et al - *Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): still a limb threatening disease*, Acta Chir Belg, 1997, 97(5):229-236.
- VAN DEN BRAUNDE P - *Disturbances of cutaneous microcirculatory autoregulation in arterial occlusive disease*, Angiology, 1998, 39:960-966.
- ZEIHER AM, SCHACHINGER V, MINNERS J - *Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilation function*, Circulation, 1995; 92:1094-1100

Ventilația mecanică prelungită în Clinica ATI Târgu-Mureș

Sanda Maria Copotoiu¹, C. Copotoiu², Klara Brânzaniuc³, L. Azamfirei¹,
Ioana Ghițescu¹

Obiectiv: Evaluarea prognosticului pacienților critici internați în Clinica ATI I din Târgu-Mureș ventilați mecanic prelungit.

Metodă: Analiza retrospectivă pe 5 ani a unui număr de 1513 pacienți ventilați mecanic prelungit.

Rezultate: Din totalitatea pacienților ventilați mecanic prelungit, numai 6,38% părăsesc clinica servrați și stabili. Un sfert trec printr-o perioadă de ameliorare tranzitorie, în timp ce 67,74% decedează. Complicațiile cele mai frecvente legate de VMP au fost în ordinea ponderii lor: sepsa, complicațiile mecanice și metabolice.

Concluzii: Prognosticul infaust este legat de etiologia afecțiunii care a impus VMP, dar și de imprevizibilitatea necesității VMP.

Cuvinte cheie: ventilație mecanică prelungită (VMP), prognostic

Aim: to assess the outcome of the patients submitted to prolonged mechanical ventilation in a clinic of intensive care.

Method: a retrospective study of a number of 1513 patients submitted to prolonged mechanical ventilation in the Clinic of Anesthesia and Intensive Care in period of five years (1996-2000).

Results: Of all the patients ventilated for a prolonged period of time, only 6.38% leave the clinic weaned and in a stable condition. A quarter of them experience a transient improvement while 67.74% do not survive. The most frequent complications due to mechanical ventilation were in order of frequency: sepsis, mechanical and metabolic complications.

Conclusion: The adverse outcome is due to the etiology of the disease requiring prolonged mechanical ventilation but also to the unexpected need of prolonged ventilatory support.

Key words: PMV prolonged mechanical ventilation, outcome

Scopul studiului a fost evaluarea stării clinice și a prognosticului pacienților ventilați peste 24 ore, precum și identificarea acelor pacienți care vor necesita ventilație mecanică (VM) prelungită și optimizarea prognosticului lor.

MATERIAL ȘI METODĂ

Analiza retrospectivă pe durata ultimilor 5 ani a pacienților internați în Clinica ATI care au necesitat VM.

REZULTATE

Criteriile de internare în Clinica noastră au fost:

-GCS < 8

-Instabilitate hemodinamică

-Insuficiență respiratorie acută

-Insuficiență renală acută

-Insuficiență hepatică acută

-Reversarea incompletă a anesteziei (în lipsa camerei de trezire)

-Dezechilibre acido-bazice și hidro-electrolitice

-Status preoperator ASA 4 sau 5

-Necesitatea monitorizării continue postoperatorii

-Anestezist agitat, nervos, contrar politicii oficiale a clinicii

Din totalul de 8691 pacienți internați, numai 7164 aveau înregistrări evolutive care să permită includerea lor în studiu.

Am definit necesitatea VM ca fiind VM în orice moment al spitalizării, cu excepția pacienților ventilați sub 24 ore ca urmare a reversării incomplete a anesteziei.

Ventilația mecanică prelungită (VMP) a fost definită ca fiind VM de minim 7 zile.

Indicațiile de VM au fost clar stabilite în 2030 cazuri.

Necesarul de VM a fost de 20,30%.

Aproape fiecare al 3-lea pacient internat a necesitat VM.

¹Clinica A.T.I. Târgu-Mureș

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

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

Adresa de corespondență: Conf.dr. Sanda Maria Copotoiu, Clinica A.T.I., Spitalul Clinic Județean Mureș, str. Gh. Marinescu 50, Târgu-Mureș

Tabelul I.

Nr pacienților critici/an		Nr bolnavilor critici ventilați mecanic		Nr pacienților ventilați > 24h, < 7 zile		Nr pacienților ventilați > 7 zile	
Anul	Nr	Nr	%	Nr	%	Nr	%
1996	1370	438	31,97	242	17,66	63	4,59
1997	1578	485	30,73	248	17,61	60	3,80
1998	1497	429	28,65	260	17,36	68	4,54
1999	1392	415	29,81	220	15,80	64	4,59
2000	1327	404	30,44	200	15,07	58	4,37
Total	7164	2171	30,30	1200	16,75	313	4,36

Fiecare al 23-lea pacient critic a avut nevoie de VMP.

Indicațiile VMP (susceptibile de modificări ulterioare) au fost:

- Eșecul sevrajului
- Instabilitatea cutiei toracice (volet, torace moale)
- ARDS
- Boala postresuscitare

-Boli neurologice

-Traumatismele măduvei cervicale

-TCC

-Moartea creierului

-Dorința expresă a pacientului chiar dacă în stare terminală, în ciuda bunului simț și a prognosticului previzibil

Etiologia cazurilor de insuficiență respiratorie acută care a impus VM a fost grupată astfel:

Tabelul II. Cauze pulmonare

Etiologia	Nr cazuri		%
Pneumonie	219		
Astm bronșic	17		
Abces pulmonar	2		
Efuziuni pleurale	5	269	307
Hemotorace	4		14,68
Volet costal	11		
Tumori pulmonare	11		
BPOC	38	38	

Tabelul III. Edem pulmonar acut

Etiologia	Nr cazuri		%
Infarct miocardic acut	60		
Insuf card stg de etiologie neprecizată	70	130	6,22

Tabelul IV. Come

Coma	Nr cazuri		%
Diabetică acido-cetozică	2		
Neidentificată	96		
Alcoolică	4		
AVC	448		
TCC	250		
Postresuscitare	330		
Meningoencefalită	43		
Insuficiență hepatică	11		
Tumori cerebrale	9		
Intoxicații		1310	63,11%
CO	11		
Medicamente			
Metanol	63		
Ciuperci	7		
Ierbicide	10		
Organo-fosforice	1		
Tetraclorura de C	30		
Înnec	4		
	4		

Tabelul V. Șoc

Șoc	Nr.cazuri	%
Anafilactic	4	
Septic	45	50
Hipovolemic (hemoragic)	1	2,39

Tabelul VI. Alte cauze

Etiologia	Nr.cazuri	
Tulburări de coagulare	1	
Traumatisme multiple	177	Din care 150 ARDS
Traume faciale	4	
Traumatism al coloanei	9	
Spânzurare	40	
Pancreatită acută	1	
Radiculonevrită	8	
HIC	7	
TCC	30	
Miastenia gravis	5	
Stări terminale	2	0,095%

Tabelul VII. Prognosticul

Prognosticul/an	1996	1997	1998	1999	2000	global	% din pacienții VM
Ameliorare	134	160	150	160	140	744	34,26
Vindecare	6	7	7	5	6	31	1,42
Externare	7	7	7	6	6	33	1,52
preterminală							
Deces	291	311	265	252	252	1363	62,64

Indicația dominantă pentru VM a fost coma.

AVC sunt responsabile pentru aproximativ 34% din pacienții ventilați în acest grup.

Un sfert din comatoși sunt ventilați pentru boală postresuscitare.

535 cazuri, adică 25,17% sufereau de ARDS (boală postresuscitare + traumatisme multiple + șoc septic).

Complicațiile datorate VMP au fost:

-Sepsa 70% din cazuri: pneumonii, traheite, infecții nozocomiale

-Mecanice 40%: baro și volutraumă, stenoze traheale (12 cazuri), leziuni ale corzilor vocale (1 granulom)

-Subnutriția 40% - deși susceptibilă de critici ale evaluării.

VM imprevizibilă, neplanificată:

-Într-un număr redus de cazuri: 42 din 7164 bolnavi critici (0,58%), toți decedați

-Este semn de prognostic infaust

-Se datorează de obicei:

-Bolilor hepatice

-Insuficienței respiratorii acute

-Emboliei pulmonare

-Hemoragiilor cataclismice

Unii autori au identificat variabile predictibile ale VM neplanificate, ca de exemplu desaturarea hemoglobinei sub 90% la respirația aerului ambiental preoperator și tahicardia intraoperatorie^{1,2,3}. Noi nu am putut corela tahicardia intraoperatorie cu necesitatea VM pentru că am avut rezerve asupra calității reale a anesteziei (relativ la profunzimea ei), iar gradul de saturare cu oxigen a hemoglobinei preoperator nu ne-a stat întotdeauna la dispoziție.

O treime din pacienții ventilați sunt transferați în stare ameliorată într-o altă clinică. Peste 60% decedază. În ceea ce privește VMP, numai 20 pacienți (din 313, adică 6,38%) sunt sevrati și stabili la externare, 80 pacienți (25,55%) sunt în stare ameliorată și temporar independenți de ventilator, dar au necesitat reintubare și VM ulterior, decedând în primele două luni de la externare.

Doi pacienți au necesitat VM la domiciliu (0,63%). Restul de 211 pacienți (67,41%) au decedat.

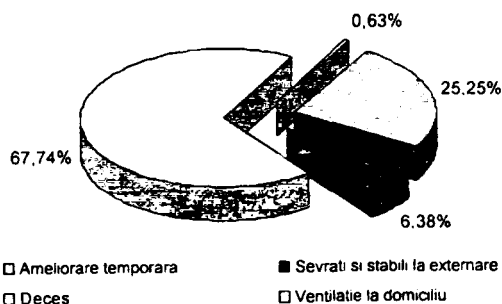


Figura 1. Prognostic

CONCLUZII

-Factorii legați de prognosticul infaust au fost:

- vârsta înaintată
- starea fizică la internare
- cauza care a impus VM
- imprevizibilitatea VMP

-VMP constituie o provocare pentru clinica noastră, dar și o povară financiară, pentru că poate bloca până la un sfert din personal.

-VM la domiciliu este anecdotică. O singură pacientă care nu face parte din lotul studiat a supraviețuit 2000 de zile în terapia intensivă și este ventilată mecanic pe durata nopții. Etiologia insuficienței respiratorii în cazul ei este distrofia musculară progresivă.

-Numărul supraviețuitorilor care au necesitat VMP este mic pentru că în general dependenții de VM nu părăsesc spitalul.

-Numărul potențial al pacienților care ar necesita VMP la domiciliu este din acest motiv mai mare.

-Ar fi benefic un program național de VM la domiciliu. Există exemple demne de urmat. Programul ar trebui să implice medici intensivști, pneumologi,

neurologi, kinetoterapeuți, nurse, dar și tehnicieni care să întrețină aparatura și asistenți sociali

BIBLIOGRAFIE

1. CLAXTON AR, WONG D, CHUNG F et al - *Predictors of hospital mortality and mechanical ventilation in patients with cervical spinal cord injury. Report of investigation*, Can J Anaesth, 1998, 2: 22-27.
2. CHRISTI A, BATCHELOR AM, COOK S et al - *Changes in nocturnal oxygen saturation and ventilatory patterns in patients who have undergone prolonged mechanical ventilation*, Brit J Anaesth, 1998, 4:12.
3. ROSE DK, BYRICK RJ, COHEN MM et al - *Planned and unplanned postoperative admission to critical care for mechanical ventilation*, Can J Anaesth, 1996, 4:34-38.
4. SMITH IE, SHNEERSON JM - *A progressive care programme for prolonged ventilatory failure: analysis of outcome*, Brit J Anaesth, 1995, 4:13-16.



Importanța clinică a leptinei

Simona Drăgoi¹, Monica Tarcea², Ramona Ureche²,
Klara Jeszensky¹, Iulia Dunca³

Leptina serică este reglată de numeroși factori de mediu, de influențe hormonale, fiind corelată cu obezitatea. Am investigat nivelul seric al leptinei, corelat cu diagnosticul clinic de obezitate la două loturi de câte 30 de copii din Târgu-Mureș, monitorizați în Clinica de Pediatrie nr. II din Târgu-Mureș, în perioada 1999-2004. Comparând rezultatele obținute am observat o diferență statistic semnificativă între cele două loturi de copii testați ($p=$, $c^2=$), respectiv ponderea nivelului seric de leptină ce depășesc nivelul normal este mai ridicată în grupul de copii obezi (80% față de 10% la normoponderali) ceea ce susține ipoteza legăturii intrinseci între obezitate și concentrații ridicate de leptină serică.

Cuvinte cheie: obezitate, leptină, copii

Serum leptine is regulated by various environmental factors, hormone levels and obesity. We monitored the serum levels of leptine in two groups of 30 children each (one group with obese children and the other one with normal weight children) at the 2nd Pediatrics Clinic, Târgu Mureș, between 1999 - 2004. Comparing the obtained results we observed a statistically significant difference between the two groups ($p=$, $c^2=$), the serum levels of leptine in children with obesity were more frequently higher than normal required standards (80% comparing to 10%), which sustains the hypothesis that there is a link between obesity and high levels of serum leptine.

Key words: obesity, leptine, children

Leptina (în limba greacă "leptos"= slab) este un polipeptid circulant format din 167 aminoacizi și a fost descoperită în 1994, când s-a realizat clonarea genei sale "gena obezității"-gena ob (a cărei alterare definește animalele de experiență genetic obeze).

Leptina umană are homologie structurală de 84% față de leptina șoarecelui. Este implicată în reglarea sațietății și a consumului de energie în organism și pare să fie semnalul endocrin care "închide" lanțul de feedback negativ care menține stabilitatea masei corporale la persoana sănătoasă-"adipostatul".^{1,4}

La animale, expresia leptinei crește rapid după ingestia alimentară, fiind probabil mediată de către creșterea nivelului de insulină și glucocorticoizi (85). Postul (deprivarea alimentară) determină o scădere dramatică a leptinemiei. Există o bioritmicitate a secreției de leptină, cu amplitudine de 21%, un minim la 9.00-12.00 și maxim la 24.00. Acest bioritm răspunde la

inversarea zi/noapte mai rapid decât cortizolemia, fiind probabil antrenat numai de ritmul meselor.¹⁷

Leptina serică este mai crescută la femeie decât la bărbat, în concordanță cu diferențele de distribuție a adipozității între cele două sexe. Studii recente la șobolani demonstrează un efect stimulator slab dar semnificativ al estrogenilor asupra expresiei genei ob.

Studii recente demonstrează că leptina ar fi mediatorul declanșării pubertății la atingerea masei corporale optime. Creșterea leptinemiei cu 1ng/ml scade vârsta la care apare menarha cu o lună.^{4,7,13} Acest fenomen explică tendința seculară de instalare a pubertății din ce în ce mai devreme, tendință ce s-a oprit la mijlocul acestui secol în țările dezvoltate, odată cu un optim al condițiilor socio-economice și de nutriție¹³.

De fapt, există o relație liniară între IMC și nivelele bazale ale leptinei. Această observație sugerează că majoritatea obezilor au o rezistență funcțională la hormon. Ei nu au defect propriu-zis al receptorului leptinic, în explicarea rezistenței la leptină putând fi implicate, ipotetic, alte mecanisme. Acestea includ: alterarea transportului leptinei în SNC, dereglări ale expresării receptorilor leptinici, ale semnalului intracelular, ale legării leptinei de receptori sau interferența cu una din multitudinea acțiunilor neuroendocrine de control ale aportului alimentar.^{10,12}

În concluzie leptina, realizează un mecanism de reglare prin care țesutul adipos controlează

¹Compartimentul de Medicină mediului, Centrul de Sănătate Publică Târgu-Mureș

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

³Clinica de Pediatrie nr. II Târgu-Mureș, secția de Diabet, Boli Metabolism și Nutriție

Adresa de corespondență: dr. Simona Drăgoi - Centrul de Sănătate Publică, Compartimentul de Medicină mediului, str. Gh. Marinescu nr. 40, cod 540 136, Târgu-Mureș; tel. 0722 286 168

comportamentul alimentar și la rândul său, poate fi controlat.^{1,11,15}

MATERIAL ȘI METODĂ

Nivelul seric al leptinei variază în funcție de sex și vârstă. La normoponderali acest nivel este de 7,5-9,3 ng/ml, în timp ce la obezi este mult mai crescut, ajungând la valori de 24,1-31,3 ng/ml.^{11,15}

Secreția de leptină prezintă variații determinate de aportul alimentar. Nivelele serice de leptină se corelează pozitiv cu masa de țesut adipos, fapt ce sugerează că leptina acționează ca un semnal "static" al depozitelor de grăsime. Leptina este reglată de numeroși factori de mediu și de influențe hormonale.

Dintre factorii de mediu, a fost amplu dezbătută influența postului și alimentației asupra variațiilor ciclice ale nivelului plasmatic al leptinei. Până în prezent s-a dovedit scăderea proteinei adipocitare după post și creșterea sa după reluarea alimentației. S-a constatat existența unui ciclu circadian al leptinei, cele mai înalte nivele serice semnalându-se în timpul nopții, iar cele mai scăzute în cursul dimineții.¹⁷

Am investigat nivelul seric al leptinei, corelat cu diagnosticul clinic de obezitate la două loturi de copii din Târgu Mureș, monitorizați în Clinica de Pediatrie nr.II din Târgu-Mureș, în perioada 1999-2004.

Am luat în studiu două grupe de copii, lotul I de studiu și lotul II martor, ambele fiind reprezentate de 30 de copii internați în Clinica de Pediatrie II, secția de Diabet și Nutriție, în perioada amintită și având o structură asemănătoare pe vârstă și sex. Lotul de studiu a inclus copii cu obezitate (asociată altor afecțiuni), iar lotul martor fiind alcătuit din copii normo- sau subponderali și internați pentru alte boli.

Structural cele două loturi investigate se prezintă astfel:

-Lotul I = 30 copii cu obezitate de diferite etologii, cu vârste între 2 și 16 ani, dintre care 63,3% erau fete, jumătate din mediul urban;

-Lotul II = 30 de copii, fără obezitate, cu vârste între 6 luni și 14 ani, dintre care tot 63,3% erau fete și o treime din mediul urban.

Determinările de laborator au fost efectuate la Centrul de Sănătate Publică din Târgu-Mureș, în Laboratorul de Analize biologice și Toxicologie. Testările s-au efectuat după tehnica DRG ELISA, metoda cantitativă imunoenzimatică pentru determinarea leptinei din serul uman.

În studiu am luat în considerare faptul că la normoponderali, nivelul seric de leptină este cuprins între de 7,5-9,3 ng/ml ser, în timp ce la obezi este mult mai crescut, ajungând la valori de 24,1-31,3 ng/ml.

REZULTATE

Datele reprezentând nivelele serice de leptină au evidențiat următoarele:

-Caracteristici Lot I = cifra medie a nivelului seric de leptină a fost de 17,23 ng/ml, iar cei care au depășit concentrația maximală au fost 24 cazuri din 30 (respectiv 80%) cu o medie serică de 19,78 ng/ml (Figura 1). În acest grup de copii 13,33% au avut concentrațiile serice de leptină sub nivelul normoponderalilor și cu o medie a acestor nivele de 6,5 ng/ml ser.

-Caracteristici Lot II = cifra medie a nivelului seric de leptină a fost de 9,47 ng/ml, iar cei normoponderali care au depășit cifrele admise au fost 3 pacienți din 30 (respectiv 10%) aceștia având o medie serică de 22,06 ng/ml. Dintre cei cu nivele de leptină sub limita normală am depistat tot 4 copii (13,33% din total) cu o medie cifică de 6,82 ng/ml leptină serică (figura 1).

Comparând rezultatele obținute am observat o diferență statistic semnificativă între cele două loturi de copii testați ($p < 0,0001$, $RR = 8,00$), respectiv ponderea nivelelor serice de leptină ce depășesc nivelul normal este mai ridicată în grupul de copii obezi (lotul I) ceea ce susține ipoteza legăturii intrinseci genetice între obezitate și indicatorul leptină serică. Nivelele serice

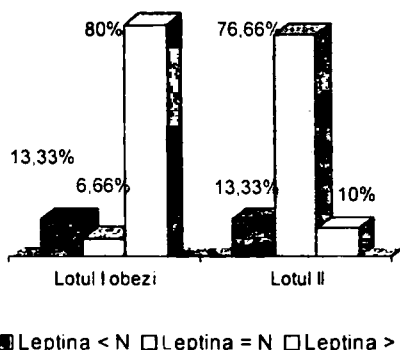


Figura 1. Ponderea serică a leptinei față de normal la cele două loturi de copii mureseni

de leptină se corelează pozitiv cu masa de țesut adipos, fapt ce sugerează că leptina acționează ca un semnal "static" al depozitelor de grăsime (obezitatea), iar scăderea ponderală se asociază cu scăderea producției de leptină.^{15,17}

Nivelele crescute de leptină au fost mai ridicate la fete decât la băieți.

Paradoxal, nivelele scăzute de leptină au fost similare ca pondere în ambele grupe de pacienți monitorizați, fie că erau normoponderali fie obezi, aici fiind necesare detalii legate de comportamentul alimentar individual sau influențe hormonale, care pot influența de asemenea nivelul leptinei din ser.^{15,16,17}

Plecând de la aceste date, se impun studii observaționale ulterioare și detaliate.

CONCLUZII

Comparând cele două loturi de studiu am demonstrat diferența semnificativ statistică între copii cu obezitate și cei fără, cu nivele ridicate ale leptinei și prezența într-o pondere ridicată a acesteia la lotul de obezi, ceea ce confirmă legătura dintre acest parametru și depozitele de grăsime/obezitatea la om.

BIBLIOGRAFIE

- BRAY GA - *Obesity*, Harrison Textbook of Internal Medicine, 14 th Ed Mc Graw-Hill Book Co, 1998, 454-462.
- CHAGNON Y et al - *The human obesity gene map*, Obesity Research, 2000, 8:89-117.
- DALLOGEVILLE J et al - *Short term response of circulating leptin to feeding and fasting in man: influence of circadian cycle*, Int J of Obesity, 1998, 22:728-733.
- ELLIS KJ, NICOLSON M - *Leptin levels and body fatness in children: effects of gender, ethnicity and sexual development*, Pediatr Res, 1997, 42:494-488.
- FALORNI A et al - *Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age, sex, pubertal development, body mass index and insulin*, Int J of Obesity, 1997, 21:881-890.
- HAMANN A, MATHAEI S - *Regulation of energy balance by leptin*, Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 1996, 104:293-300.
- HAVEL PJ et al - *Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss*, J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81:4406-4413.
- HILL RA, MARGETIC S, PEGG GG - *Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution*, International Journal of Obesity, 1998, 22:765-770.
- HITMAN GA - *Molecular genetics of obesity*, in: Kopelman PG - Clinical Obesity, Blackwell Science, 1998, 73-85.
- HOPPIN AG, KAPLAN LM - *The leptin era: new insight into the mechanisms of body weight homeostasis*, J Ped Gastroenter Nutr, 1999, 29:250-264.
- HORN R et al - *Radioimmunoassay for the detection of leptin in human serum*, Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 2004, 104:454-458.
- MEIER CA - *Novel aspects of leptin secretion and action*, Endocrine News, 2005, 22:1-17.
- MIU N - *Tratat de medicină a adolescentului*, Ed Casa Cărții de Știință, Cluj, 1999, 93-96.
- OLEFSKY JM - *Obesity*, in: Harrison - Principe de medicină internă, Flammarion-Paris, 1991, 411-420.
- POPA I et al - *Serum leptin level in the obese child and adolescent*, 6 th Varna Int Symposium Obesity, Bulgaria, 2000, abstracts P 99, 174.
- POPA I et al - *Leptina și obezitatea copilului*, Pediatria, Ed Almatea, București, 2000, vol XLIX, nr 3, 291-295.
- SCHOELLER DA et al - *Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing*, J Clin Invest, 1997, 10:1882-1887.

Determinarea comparativă a constantelor de protonare ale unor acizi poliaminopolicarboxilici. I. Metode potențimetrice

Silvia Dușa¹, Alexandra Muntean¹, Alina Vintilă², B. Tőkés²

Scopul. În această lucrare sunt prezentate rezultatele obținute la determinarea constantelor de protonare a cinci noi agenți chelatanți, acizi poliaminopolicarboxilici, biodegradabili, obținuți pe cale sintetică: acidul metilendiamin N,N tetraacetic:MDTA-H₄; acidul N - hidroxietilmetilendiamin - N, N - triacetic HOMDTA-H₄; acidul N-hidroxietildimetilentrîamin N, N' - tetraacetic: DMTETA - H₄; acidul metilenetrîamin N, N' tetraacetic: METTA-H₄; acidul dimetilentrîamin N, N', N'' pentaacetic: DMTPA-H₄.

Material și metodă. Constantele lor de protonare au fost determinate prin metode potențimetrice. În mod practic pentru determinarea constantelor de protonare s-a utilizat o metodă potențimetrică utilizând un electrod indicator de sticlă combinat cu un electrod de calomel. Soluțiile de liganzi au fost titrate cu soluție de KOH, s-au măsurat pH-urile corespunzătoare, înregistrând curbele corespunzătoare (pH, Δv_{KOH}). Protonarea medie s-a calculat după formula $n = n_{max} - a$, în care n_{max} este numărul maxim de protoni corespunzător fiecărui acid, iar a reprezintă gradul de înaintare al titrării.

Rezultate. Reprezentând grafic n în funcție de pH se obține curba de protonare care permite determinarea valorilor constantelor de protonare citind pe axa absciselor valorile lgK corespunzătoare valorilor $n > n-0,5$. Calcularea constantelor de protonare s-a făcut pe baza metodei Bjerrum, datele experimentale au fost prelucrate printr-un program Excel.

Concluzii. Rezultatele obținute sunt comparate cu cele citate în literatura de specialitate. Nu au fost constatate diferențe semnificative între constantele obținute și constantele de protonare față de care s-a efectuat compararea.

Cuvinte cheie: constante de protonare, potențimetrie, liganzi biodegradabili

Introduction. This paper presents the results obtained in the determination of protonation constants of five new chelating biodegradable agents obtained through synthetic way: the metilendiamin N, N' tetraacetic: MDTA-H₄ acid; the N-hidroxietilmetilendiamin-N, N'-triacetic: HOMDTA-H₄ acid; the N-hidroxietildimetilentrîamin-N, N'-tetraacetic: DMTETA-H₄ acid; the metilenetrîamin N, N' tetraacetic: METTA-H₄ acid; and the dimetilentrîamin N, N', N'' pentaacetic: DMTPA-H₄ acid.

Experimental methods. The protonation constants were determined using potentiometric methods. The results obtained are compared with the protonation constants published in specialized literature. There were no significant differences between our constants and the constants from the scientific literature. Practically, we used a potentiometer method choosing a glass calomel electrode as a reference scale. The solutions of ligands were titrated with a solution of kalliium hydroxide. Ligand solutions were titrated with a KOH solution and corresponding curves were traced (pH, Δv_{KOH}). Average protonation was computed with the following formula: $n = n_{max} - a$ where n_{max} is the maximum number of protons corresponding to each acid and a represents the proceeded grade of titration.

Experimental results. Plotting n in function of pH we obtained the protonation curve which help us to read the values of protonation constants, finding on abscise axis the values of lgK corresponding to $n > n-0,5$. The calculation of the protonation constants has been done using Bjerrum method. The experimental dates have been worked using an Excel program.

Conclusions. The results obtained are compared with the protonation constants published in specialized literature. There were no significant differences between our constants and the constants from the scientific literature.

Keywords: protonation constants, potentiometry, biodegradable ligands

Scopul acestei lucrări îl constituie studiul constantelor de echilibru al unor liganzi poliaminopolicarboxilici cu utilitate ridicată pentru chimia analitică, dar nu numai,

ci și cu implicații importante în protecția mediului, medicină, etc.

Numărul mare de lucrări de specialitate apărute pe plan mondial relevă preocuparea crescută a cercetătorilor în vederea sintezei de noi liganzi a căror sferă de aplicabilitate să fie cât mai largă, cu implicații, cât mai multiple, în domenii cu interes științific, dar și în domenii ce vizează îmbunătățirea calității vieții (medicină, protecția mediului, industria alimentară, etc.).

¹Disciplina de Chimie Analitică și Analize Fizico-Chimice, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Chimie Fizică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Silvia Dușa, Disciplina de Chimie Analitică și Analize Fizico-Chimice, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș

Liganzii biodegradabili prezintă o multitudine de aplicații, ceea ce justifică interesul tot mai mare al chimiștilor, de a sintetiza noi astfel de compuși, demonstrat prin numărul mare de lucrări publicate pe această temă în ultimele decenii.¹⁻¹⁶

Sunt folosiți în chimia analitică pentru determinări cantitative ale ionilor metalici, pentru mascarea unor ioni în identificările calitative.¹⁹

Pot fi utilizați și pentru a spori eficiența extracției ionilor metalici din ape naturale^{12,20}; în toxicologie ca agenți de chelatare în cazurile în care în determinările toxicologice sunt implicate metale grele.²⁷

Complexonii sunt folosiți în agricultură și ca îngrășăminte pentru creșterea plantelor.^{10,15,30} De asemenea, în același domeniu, liganzii biodegradabili de tipul EDTA sunt folosiți pentru evitarea efectelor nefavorabile datorate deficitului de ioni metalici, necesari pentru dezvoltarea plantelor. Dacă metalele esențiale din sol sunt indisponibile pentru plante datorită solubilității lor reduse, legarea de liganzii biodegradabili este o soluție pentru a mări eficiența transportului ionilor metalici ca și chelați solubili prin plante.¹⁰

Mai nou liganzii biodegradabili sunt folosiți în medicină, în tomografia computerizată ca și substanțe de contrast.¹⁴

Una dintre cele mai recente aplicații ale liganzilor biodegradabili este înlăturarea efectului catalitic nedorit al unor ioni metalici în sinteza de noi compuși chimici; precum și ca agenți de curățire la întreținerea filtrelor pentru ape și evitarea ocluziunii lor cu sărurile metalice.¹⁹

Recent, liganzii biodegradabili au fost introduși și în industria cosmetică și farmaceutică, în producția de băuturi, industria alimentară, pentru a preveni degradarea catalitică datorată prezenței ionilor de fier și de cupru.¹⁵

În industria pielăriei complexonii biodegradabili se folosesc pentru a îndepărta petele datorate ionilor de fier.¹⁵

Yunta F. și colaboratorii³⁰ au studiat un număr mare de liganzi poliaminopolicarboxilici analogi, de tipul acidului etilendiamin-N,N'-bis 2-hidroxifenil acetic (EDDHA), folosiți la fertilizarea solurilor calcaroase cu ioni de Fe³⁺. Constantele de protonare au fost determinate spectrofotometric și potențiomtric, determinându-se totodată și constantele de stabilitate ale complexilor formați cu ionii metalici (cu Ca²⁺ și Mg²⁺ potențiomtric, cu Fe³⁺ și Cu²⁺ spectrofotometric).²⁷

Metodele cele mai frecvent utilizate la determinările constantelor analitice, adică a acelor constante care caracterizează echilibrele ce au loc în soluții, între liganzi, protonii și ionii metalici, sunt preponderent metodele electrochimice și metode optice.^{17,18,19,24,28}

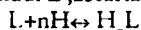
Determinarea constantelor analitice prin metode electrochimice se bazează pe măsurarea concentrației ligandului la echilibru potențiomtric, polarografic¹¹

sau conductometric, cel mai des fiind utilizată, metoda potențiometrică.

La majoritatea liganzilor, acidul conjugat corespunzător este slab, adică procesul de protonare este o reacție competitivă între ionul de H⁺ și ionul central. În astfel de cazuri, se impune determinarea constantei de protonare prin măsurarea pH-ului.¹⁹⁻²⁵ Determinarea pH-ului se face, cel mai frecvent, utilizând electrozi de sticlă.²⁰⁻²⁵ Precizia determinării pH-ului depinde de aparatura utilizată și de tipul electrodului de sticlă.

În conformitate cu prevederile IUPAC astfel constanta de protonare K_{Hn} este constanta ce definește echilibrul de adiționare a n protoni la un ligand încărcat sau neîncărcat.

Constanta totală β_{Hn} este constanta ce caracterizează echilibrul de formare a H_nL din n H⁺ și ligandul L; această constantă depinde de ligandul L



Acest echilibru se caracterizată prin următoarea constantă de protonare: β_{Hn}

$$\beta_{Hn} = \frac{[H_nL]}{[L][H]^n}$$

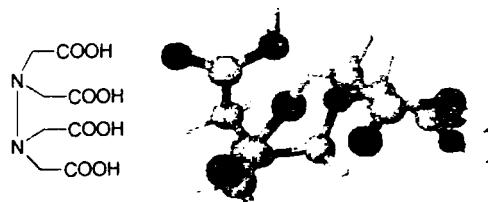
Concentrația totală a ligandului L, (moli L⁻¹) este suma concentrațiilor tuturor formelor protonate:

$$C_L = [L] + [HL] + [H_2L] + \dots + [H_nL]$$

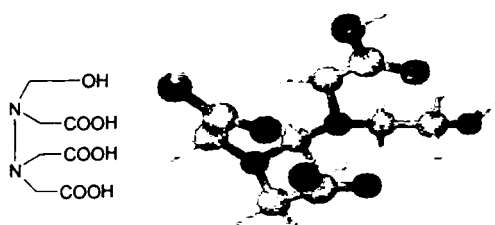
Concentrația acestor liganzi este funcție de valoarea pH-lui soluției.

Liganzii (complexoni) studiați sunt acizi poliamino carboxilici, care, cu cât conțin un număr mai mare de grupări -CH₂-COOH formează complecși mai stabili. Complexonii în general sunt substanțe solide, puțin solubile în apă.

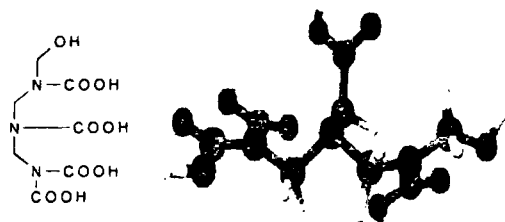
Formula I. Acidul metilen diamin N,N' tetra acetic MDTA



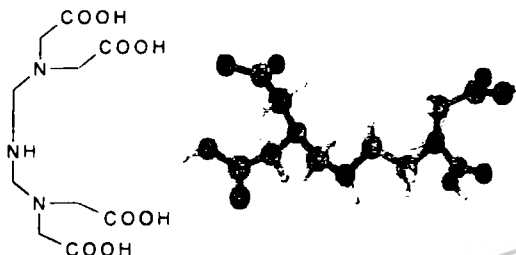
Formula II. Acidul N-hidroxiethylmetilen-N,N' triacetic: HOMDTA-H₃



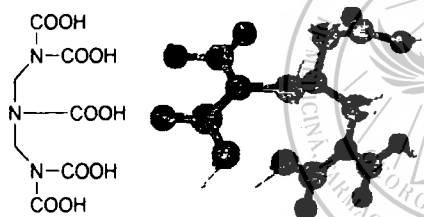
Formula III. Acidul N-hidroxi etildimetil triamin-
N,N'tetraacetic: DMTETA-H₄



Formula IV. Acidul metilen etil triamin
,N'tetraacetic: METTA-H₄



Formula V. Acidul dimetil triamin N,N,N" pentaacetic:



Cei cinci liganzi biodegradabili luați în lucru sunt noi agenți de complexare sintetizați și brevetați de firma INGINIEUR dr.E.Sava BÜRO MÜNCHEN și oferiți în cadrul unei Convenții de Cercetare disciplinelor de Chimie Fizică și de Chimie Analitică și Analize Fizico-Chimice din cadrul Universității de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș.

Formulele de structură, denumirea și formulele conformaționale sunt redată în continuare (Formula I-V)

MATERIAL ȘI METODĂ

Algoritmul ce stă la baza determinării constantelor de protonare b_{H_n} ale acizilor H_nL constă în măsurarea concentrației la echilibru a ionilor de H^+ în diferite soluții care conțin concentrația totală a ligandului L și o concentrație totală a ionilor de H^+ cunoscute. Din punct de vedere experimental se recurge practic la titrarea cu KOH a unei soluții care conține o concentrație cunoscută de ligand acid H_nL .

Curbele de titrare obținute vor indica una sau mai multe trepte de titrare după cum diferențele între constantele de protonare sunt sau nu suficient de mari (cel puțin patru ordine de mărime)

În mod practic pentru determinarea constantelor de protonare am utilizat o metodă potențiometrică utilizând un electrod indicator de sticlă combinat cu un electrod de calomel ca electrod de referință. Soluțiile de liganzi au fost titrate cu soluție de KOH, s-au măsurat pH-urile corespunzătoare, înregistrând curbele corespunzătoare (pH, Δv_{KOH}). Protonarea medie s-a calculat după formula:

$$n \approx \frac{n_{max}}{a}$$

în care n_{max} este numărul maxim de protoni corespunzător fiecărui acid, iar a reprezintă gradul de înaintare al titrării. Prelucrarea matematică a rezultatelor s-a efectuat utilizând un program Excel

Reprezentând grafic n în funcție de pH se obține curba de protonare care permite determinarea valorilor constantelor de protonare citind pe axa absciselor valorile $\log K$ corespunzătoare valorilor $n > n-0,5$.

Reactivi: Soluțiile de reactivi au fost preparate folosind substanțe de puritate analitică, cu apă bidistilată.

Soluțiile de liganzi în concentrație corespunzătoare au fost preparate din probe furnizate de Laboratorul firmei INGINIEUR Dr.E Sava BÜRO MÜNCHEN: din reactivi de puritate analitică:

1. MDTA-H₄ · 0,5H₂O, $M=278g/mol$
2. HOMDTA-H₄, $M=264g/mol$
3. DMTETA-H₄, $M=351g/mol$
4. METTA-H₄, $M=321g/mol$
5. DMTPA-H₄, $M=365g/mol$

Soluție titrată de KOH 0,1M preparată din produs Merck, de puritate analitică. Standardizarea soluției de KOH s-a realizat cu acid oxalic soluție etalon prin titrare potențiometrică.

Soluție stoc de KCl 1M preparată din KCl p.a

Aparatură: Constantele de protonare au fost determinate prin măsurători potențiometrică la o forță ionică constantă 0,2M și la temperatură de 25°C utilizând ca electrolit de bază KCl, forța ionică a fost constantă deci și coeficientul de activitate a fost menținut constant în timpul determinărilor. Titrarea acido-bazică s-a realizat prin adăugare de KOH în părți de 0,5 mL utilizând o biuretă de 25 mL.

Măsurătorile potențiometrică au fost realizate cu un sistem Multiparametru, model Consort 835, prevăzut cu un electrod de sticlă combinat P10NB și cu un electrod de temperatură. Domeniul de pH care poate fi citit este cuprins între 2-12, iar domeniul de temperatură e de 0-100°C. Precizia estimării sistemului a fost de 0,1mV, respectiv 0,001pH.

Prepararea soluțiilor Soluțiile de liganzi au avut o concentrație de 2 mmolL⁻¹, fiind preparate în soluție de KCl de concentrație 20 mmolL⁻¹.

Electrolitul inert KCl, adăugat pentru menținerea forței ionice constante, a fost de concentrație 10 mmol

L¹, asigurând astfel menținerea coeficienților de activitate ai tuturor ionilor la o valoare constantă astfel încât potențialul electrodului indicator să depindă doar de concentrația speciilor în echilibru.

Soluția de KOH a avut o concentrație de 2 mmolL⁻¹, fiind preparată în soluție de KCl de concentrație 20 mmolL⁻¹.

Tehnica de lucru: Aparatura a fost calibrată măsurând t.e.m a două soluții tampon pH=7, pH=10. Electrocul de sticlă combinat a fost menținut după fiecare titrare într-o soluție stoc de electrolit (background.)

Cu ajutorul unei pipete cu bulă de 5 ml s-au pipetat 5 ml soluție de ligand de concentrație 2mmolL⁻¹ preparată în KCl 20 mmolL⁻¹ și 5 ml soluție de KCl 10 mmolL⁻¹. Titrarea s-a realizat cu o soluție de KOH 2mmol L⁻¹ preparată în KCl 20 mmol L⁻¹, factorul analitic fiind determinat cu acid oxalic. Agitarea soluției s-a realizat cu un agitator magnetic.

Pentru fiecare determinare s-au efectuat 3 titrări.

Titrarea s-a realizat în domeniul de pH 2,5-11.

REZULTATE

Curbe de titrare și curbe de protonare: pentru cei cinci liganzi studiați sunt redată în figurile 1-10.

Acidul MDTA-H₄ Curba de titrare (Figura 1), permite evidențierea a doua trepte de disociere a

Tabelul 1. Valorile constatelor de protonare ale liganzi studiați, lgK, determinate prin metoda potențiometrică la 25°C. Forța ionică 0,1M KCl. Studii separate, metode identice, perioade diferite, cercetători diferiți

Ligand	lgK ^a	lgK ^b
MDTA-H ₄	3,16±0.10	3,17
	3,62±0.21	3,40
	7,74±0.24	7,87
	9,38±0.32	9,30
HOMDTA-H ₃	3,22±0.12	3,20
	8,12±0.50	8,10
	9,31±0.14	9,30
	9,83±0.16	9,90
DMTETA-H ₄	3,34±0.23	3,34
	4,35±0.23	4,55
	8,73±0.10	8,72
	9,39±0.12	9,39
METTA-H ₄	3,18±0.08	3,20
	4,82±0.10	4,82
	8,72±0.10	8,73
	9,76±0.08	9,76
DMTPA-H ₃	3,20±0.10	3,22
	4,00±0.49	4,20
	8,73±0.11	8,80
	9,45±0.20	9,55
EDTA H ₄	2,27±0.30	2,0 ^c
	3,00±0.32	2,7 ^c
	6,50±0.34	6,16 ^c
	10,10±0.17	10,26 ^c

a- studiile curente; b-ref.bibliog⁸; c-ref.bibiog²⁸

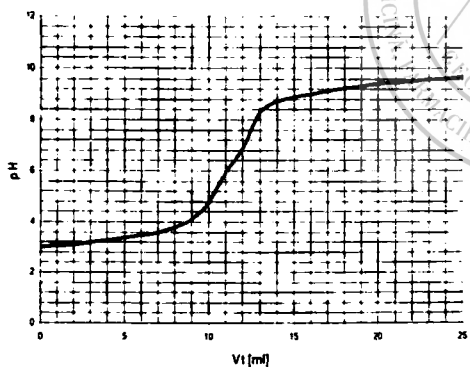


Figura 1. Curba de titrare a MDTA-H₄; 5 mL ligand, 2mmolL⁻¹ cu KOH 2mmolL⁻¹

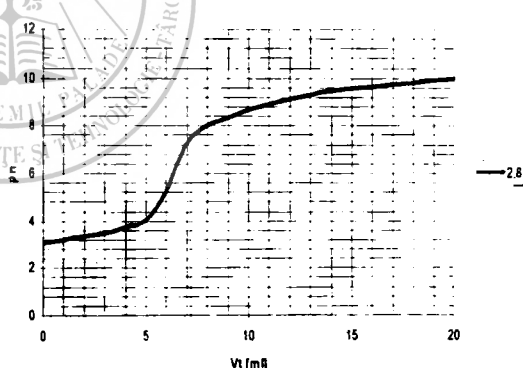


Figura 3. Curba de titrare HOMDTA-H₃; 5 mL ligand, 2mmolL⁻¹ cu KOH 2mmolL⁻¹

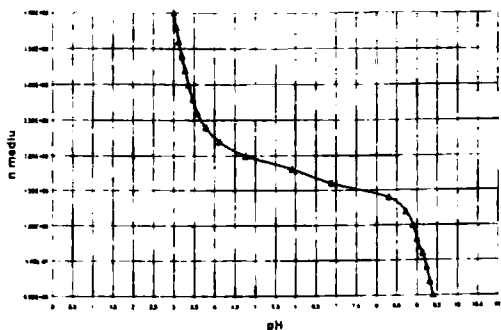


Figura 2. Curba valorilor n mediu MDTA-H₄

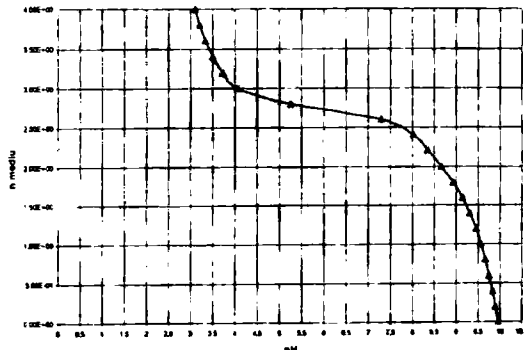


Figura 4. Curba valorilor n mediu HOMDTA-H₃

acidului studiat, diferența dintre constantele de disociere fiind de aproximativ patru ordine de mărime permite titrarea lui ca acid monobazic și acid bibazic. Dacă raportul dintre două constante de protonare este mai mic decât 10^4 , treptele caracteristice fiecărei forme protonate sunt din ce în ce mai puțin distincte, mai aplatizate.

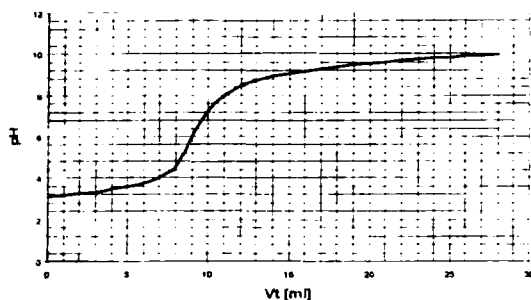


Figura 5. Curba de titrare DMTETA- H_4 , 5 mL ligand 2mmolL^{-1} cu KOH 2mmolL^{-1}

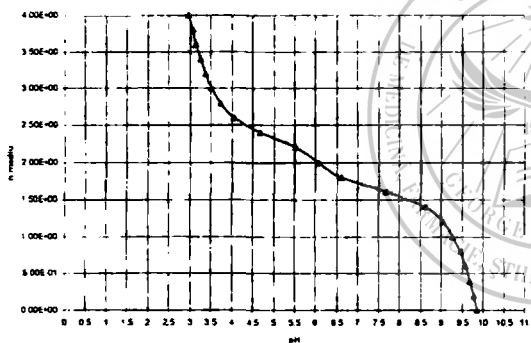


Figura 6. Curba valorilor n mediu DMTETA- H_4

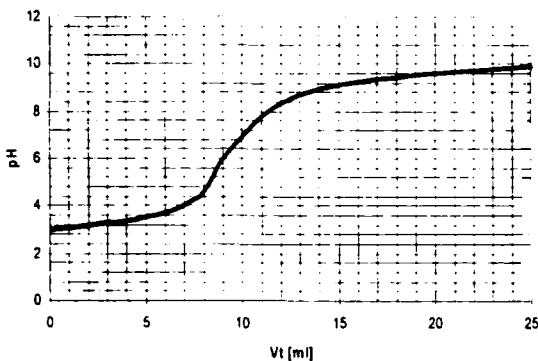


Figura 7. Curba de titrare METTA- H_4 , 5 mL ligand 2mmolL^{-1} cu KOH 2mmolL^{-1}

Citind valorile constantelor de protonare pentru $n_1=3.5$, $n_2=2.5$, $n_3=1.5$, $n_4=0.5$ din curba valorilor n mediu, (Figura 2) se obțin valorile trecute în tabelul I. Se poate constata din valorile obținute că ligandul este un acid de tărie medie în primele trepte, slab pentru treptele următoarele.

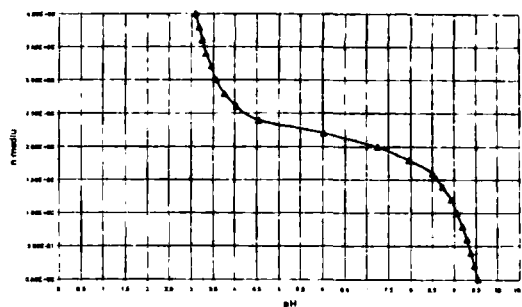


Figura 8. Curba valorilor n mediu METTA- H_4

Acidul HOMDTA- H_4 , Curba de titrare precum și curba de protonare sunt redată în figurile 3 și 4.

Valorile constantelor de protonare sunt trecute în tabelul I. Diferențe semnificative se constată între prima și a doua treaptă de protonare.

Valorile indică un acid tribazic, gruparea hidroxilică nu prezintă aciditate semnificativă (HO^-).

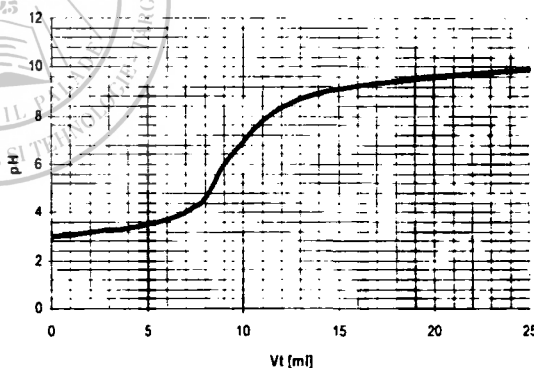


Figura 9. Curba de titrare DMTA- H_4 , 5 mL ligand 2mmolL^{-1} cu KOH 2mmolL^{-1}

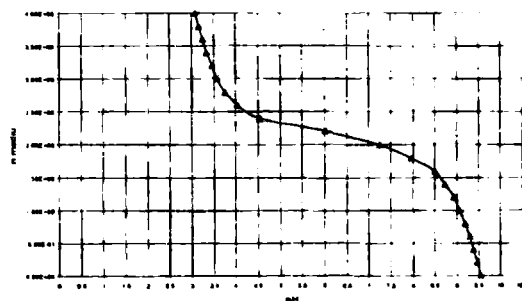


Figura 10. Curba valorilor n mediu DMTA- H_4

Acidul METTA- H_2 , Curba de titrare de redată în figura 5 respectiv curba valorilor n mediu, figura 6 evidențiază o singură treaptă de titrare, iar valorile constantelor de protonare, incluse în tabelul I, indică un acid tetrabazic

Acidul DMTETA- H_2 , Curba de titrare din figura 7 indică două trepte de titrare, evidențindu-se posibilitatea titrării lui ca acid bibazic.

Curba valorilor n mediu figura 8 permite citirea valorilor $\lg K$ pentru: $n_1=3.5$, $n_2=2.5$, $n_3=1.5$, $n_4=0.5$ corespunzând valorile $\lg K$ incluse în tabelul I. Se poate observa din valorile obținute că ligandul este un acid de tărâie medie în primele trepte și slab pentru următoarele trepte.

Acidul DMTPA- H_2 , Curba de titrare este redată în figura 9 iar curba valorilor n mediu din figura 10 permite citirea valorilor $\lg K$: $n_1=3.5$, $n_2=2.5$, $n_3=1.5$, $n_4=0.5$ corespunzând valorile incluse în tabelul I. Nu s-a reușit diferențierea a cinci constante de protonare așa cum indică structura ligandului.

O sintetiză a prelucrării statistice a rezultatelor obținute la efectuarea a trei titrări paralele pentru fiecare ligand în parte este dată în tabelul 1.

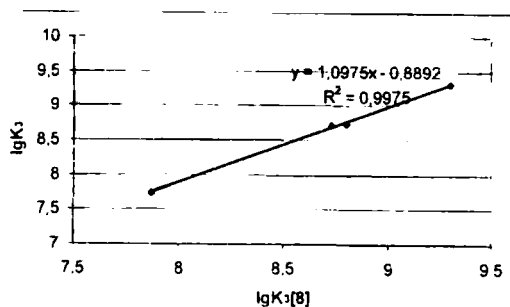


Figura 13. Corelații între valorile constantelor de protonare $\lg K_3$ determinate și $\lg K_3$ din literatură*

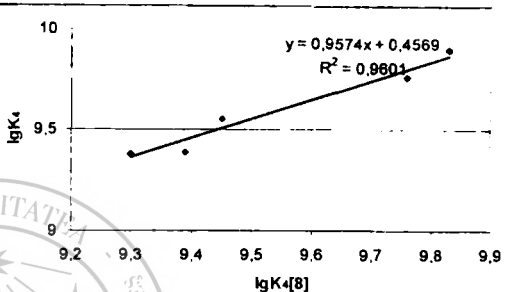


Figura 14. Corelații între valorile constantelor de protonare $\lg K_4$ determinate și $\lg K_4$ din literatură*

DISCUȚII

Pentru a demonstra validitatea metodei de lucru abordate, s-au determinat prin aceeași metodă, în aceleași condiții și constantele de protonare ale EDTA II și a cărui constante de protonare sunt valori consacrate în literatura de specialitate. Valorile obținute pentru acest ligand se apropie cu o bună exactitate de cele de cele din literatura de specialitate²⁶ cu o bună exactitate (Tabelul I).

Prelucrând datele experimentale și calculând pentru fiecare treaptă de protonare intervalul de siguranță, pentru $n=3$ și $P=95\%$, se poate constata, că toate valorile experimentale se includ în domeniul de siguranță ales, indicând repetabilitatea metodei.

Reproductibilitatea metodei este demonstrată prin includerea în același domeniu de siguranță și a valorilor obținute în cercetările anterioare^{8,9} prin aceeași metodă dar de cercetători diferiți. Această comparație s-a impus din lipsa din literatura de specialitate a unor cercetări similare care să ateste existența unor constante de protonare pentru acești liganzi.

Compararea rezultatelor obținute în cele două loturi de cercetări, prin calcularea corelației dintre valorile X_p -valori găsite în cercetările noastre anterioare^{8,9} și X_p -valori găsite în cadrul acestor determinări, se poate aprecia prin reprezentarea corelației grafice, dintre cele două loturi de valori, figurile 11,12,13,14.

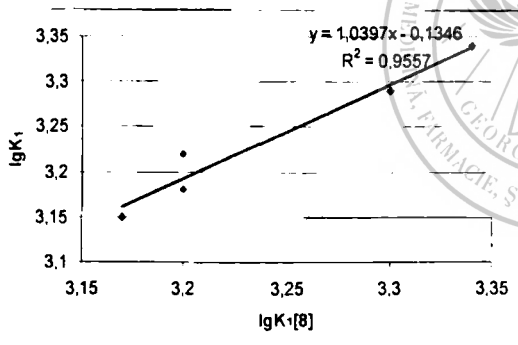


Figura 11. Corelații între valorile constantelor de protonare $\lg K_1$ determinate și $\lg K_1$ din literatură*

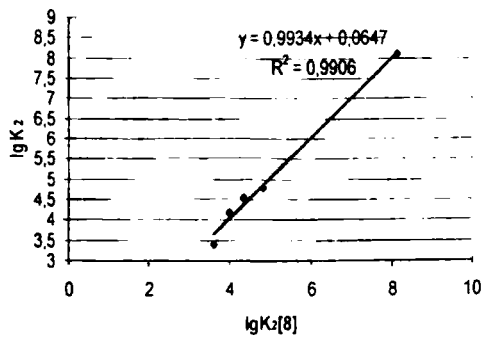


Figura 12. Corelații între valorile constantelor de protonare $\lg K_2$ determinate și $\lg K_2$ din literatură*

Forma curbei indică cum că între cele două serii, loturi de valori, există o oblicitate coerentă²⁹, metoda abordată fiind exactă.

Exactitatea metodei este susținută prin corelarea bună dintre valorilor găsite experimental cu valorile deja cunoscute, consacrate, ale EDTA-lui (II) (Tabelul I.)

Corelațiile dintre cele două valori obținute, de cercetători diferiți, fiind bune ($R > 0,95$), ne permit să apreciem că între valorile găsite de două grupe de cercetători, nu există diferențe semnificative, deci aceste valori pot fi considerate corecte, originale, în literatura de specialitate ne existând referiri privind determinarea constantelor de protonare, pentru acești liganzi.

Constantele de protonare, ale celor cinci liganzi, determinate prin această metodă pot fi utilizate în caracterizarea echilibrelor de complexare, dintre liganzi studiați și diferiți ioni metalici.

CONCLUZII.

S-au studiat echilibrele de protonare pentru cinci noi liganzi biodegradabili, cu structuri diferite dar cu unități complexante asemănătoare;

Constantele lor de protonare indică că acești liganzi sunt acizi de tărie medie, în primele trepte, dar slabi în treptele următoare;

Nu se constată diferențe semnificative între constantele lor de protonare, cu excepția ligandului *HOMDTA-H*,;

Diferențele ce există între structurile acestor liganzi și EDTA, acționează asupra biodegradabilității lor, mai crescută la liganzi studiați, 80%, față de 20% la EDTA,;

Demonstrarea repetabilității și a reproductibilității metodei susține validitatea rezultatelor obținute, originale, fiind primele constante de protonare determinate pentru acești liganzii.

BIBLIOGRAFIE

- ADLINE J, BAUDELET C, DELZENNE N et al - *Accumulation of manganese in the brain of mice after intravenous injection of manganese-based contrast agents*, Chem Res Toxicology, 1997, 10:360-363.
- ALDERIGHI L, GEZE C, HUNDRE F et al - *Synthesis, characterization and reactivity of functionalized aromatic amide. DTPA-lanthanide complexes*, Bull Soc Chim, 1996, 133:267-272.
- ARENA G, MUSUMECI S, PURRELO R et al - *Calcium and magnesium EDTA complexes. Stability constants and their dependence on temperature and ionic strength*, Thermochem Acta, 1983, 61:129-138.
- BAUER M, KRAUSE W, MUSCICK P et al - *Ytterbium and Lysprosium EOB-DTPA. A new prototype of liver-specific contrast agents for computed tomography*, Investigate Radiol, 1996, 31:502-511.
- BAUMAN - EW - *Investigation of copper (II) chelates of EDTA and DTPA with cuproselective electrodes*, J Inorg Nucl Chem, 1974, 36:1827-1832.
- BJERRUM J, SCHWARZENBACH G - *Stability constants of metal ion complexes*, Chemical Society, 1964, XVIII:754 (Special publication No 17).
- BOHIGIAN TA JR, MARTELL AE - *Metal chelates of triethylenetetraaminehexaacetic acid*, Inorg Chem, 1965, 4:1264-1270.
- BOȚONE D - *Determinarea constantelor de protonare a unor acizi poliaminocarboxilici prin metode potențiometrice*, Lucrare de diplomă, 2004, Târgu-Mureș, 36-45.
- BOȚONE D, TIMARU A - *Determinarea constantelor de protonare a unor acizi aminocarboxilici prin metode potențiometrice*, Sesiunea de comunicări științifice, Marisensis, 22-25 aprilie, Tîrgu-Mureș, Supliment la revista de Medicină și Farmacie, 128.
- BOULD C - *Iron in plant nutrition*, JSCI Food Agr, 1957, 8:S1-S5.
- BUCHNER E, KIRALY R, PLATZKE J et al - *Equilibrium and kinetic studies on complexes of 10-(2,3-dihydroxy-1-hydroxymethyl-propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetate*, Inorg Chim Acta, 1996, 249:191-199.
- BURBA P, JAKUBOWSKY B, VAN DEN BERGH J - *Investigation on the conditional kinetic and thermodynamic stability of aquatic humic substance-metal complexes by means of EDTA exchange, ultrafiltration and atomic spectrometry*, Talanta, 2001, 55:587-593.
- CARSON AS, LAYR PG, SMITH PN - *Thermodynamics of the formation of complexes between diethylenetriamine pentaacetic acid and some trivalent metal ions*, J Chem Soc A Inorganic, Physical, Theoretical, 1968, 3:527-529.
- CARVALHO RA, GERALDES CFG, PETERS JA - *Intermolecular interactions of highly stable paramagnetic lanthanide (III) chelates as studied by nuclear resonance spectroscopy*, Inorg Chim Acta, 1997, 262:167-176.
- CREA F, DE STEFANO C, GIACUZZA A et al - *Speciation of polyaminocarboxylic compounds in seawater*, Chemical speciation and bioavailability, 2003, 15, 3:756-786.
- DE STEFANO C, MINEO P, RIGANO C et al - *Ionic strength dependence of formation constants XVII. The calculation of equilibrium concentrations and formation constants*, Ann Chem, 1993, 83:243-277.
- DE STEFANO C, A GIANGUZZA, DANIELA PIAZZESA et al - *Interactions of diethylenetriaminepentaacetic acid (dtpa) and triethylenetetraaminehexaacetic acid (ttha) with major components of natural waters*, Analytical and Bioanalytical chemistry, 375,7:956-967.
- GRIDCHIM SN, KOCHERGINA LA, PYREN DF et al - *Stability constants of manganese (II) alkylene diammetetraacetates*, Russian journal of coordination chemistry, 2004, 11:781-785.
- KEIS H, KRUNSKA J, PULLAT J - *Polarography and stripping voltammetry of lead-polycarboxylate complexes on dropping mercury and rotating disc electrodes*, Proc Estonian Acad Sci Chem, 2000, 3:156-167.
- MAY PM, MURRAY K - *Joint Expert Speciation System*, JESS Primer, Murdoch Western Australia, 2000, 35-39.
- MAY PM, WILLIAMS DR, LINDER PW et al - *The use of glass electrodes for the determination of formation constants-I*, Talanta, 1982, 29:249-256.
- MAY PM, MURRAY K, WILLIAMS DR - *The use of glass electrodes for the determination of formation constants-II*, Talanta, 1985, 6:483-489.
- MAY PM, MURRAY K, WILLIAMS DR - *The use of glass electrodes for the determination of formation constants-III*, Talanta, 1985, 11:825-830.
- MAY PM, MURRAY K - *The use of glass electrodes for the determination of formation constants-IV*, Talanta, 1985, 12:927-932.
- MAY PM, MURRAY K - *The use of glass electrodes for the determination of formation constants-V*, Talanta, 1985, 12:933-941.
- MORAIT G - *Controlul analitic cantitativ al medicamentului*, Ed Med, București, 1977, 363-405.

27. OIKARI A, SILLANPAA M - *Assessing the impact of complexation by EDTA and DTPA on heavy metal toxicity using microtox bioassay*, Chemosphere, 1996, 32:1485-1487.
28. POP AC, FEJER R - *Determinarea constantelor de protonare a unor acizi poliamino policarboxilici*, Sesiunea de comunicări științifice, Marisiensis, 5-8 mai, Tirgu-Mures, 2005, Supliment la revista de Medicină și Farmacie
29. ROMAN L, BOJITA M, SANDULESCU R - *Validare metodelor de Analiză și Control Bazele teoretice și practice*, Ed Medicală, București, 1998, 81-82.
30. YUNTA F, GARCIA MS, LUCENA II et al - *Chelating agents related to ethylenediamine bis(2-hydroxyphenyl)acetic acid (EDDHA): synthesis, characterization, and equilibrium studies of the free ligands and their Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , and Fe^{3+} chelates*, Inorg Chem, 2003, 42:5412-5421.



Modificări electrocardiografice la copiii cu infecție HIV

Anca Georgescu¹, Carmen Chiriac¹, D. Georgescu², Rodica Pascu¹, M. Sabău

Odată cu introducerea terapiei antiretrovirale înalt active, infecția HIV a devenit o boală cronică tratabilă pe termen îndelungat. În timp ce terapia antiretrovirală a îmbunătățit dramatic mortalitatea copiilor infectați HIV, prognosticul pe termen lung este adesea legat de afectarea cardiacă, care nu este rară: peste 90% prezintă semne de afectare cardiacă în evoluția bolii și 10% mor din această cauză. Acesta este motivul pentru care copiii infectați HIV trebuie atenți monitorizați cardiologic. Articolul analizează modificările electrocardiografice la copiii seropozitivi HIV și semnificația lor raportat la boala cardiacă subiacentă. Cuvinte cheie: HIV, copii, cord

With the introduction of the highly active antiretroviral therapy, AIDS has become a treatable and chronic disease. While antiviral therapy has dramatically improved morbidity and mortality, the long-term outcome of HIV-infected children is often correlated with the degree of cardiac involvement. HIV-related cardiac disease in children is not infrequent: more than 90% show signs of cardiac disease during the natural history of the infection and 10% die of it. This is the reason why children with HIV should be monitored for cardiac disease. This review focuses on the electrocardiography anomalies in HIV infected children, and their significance regarding cardiac disease.

Key words: HIV, children, heart

Prelungirea supraviețuirii pacienților cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) ca urmare a terapiei antiretrovirale moderne, a dus la demascarea unui spectru patologic extrem de larg, legat de virus, infecțiile oportuniste și reacțiile adverse la terapie, spectru în care afectarea cardiovasculară ocupă un rol foarte important.⁴ Afectarea cardiovasculară devine astfel o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la pacienții cu infecție HIV, fiind suficient de amintit că 10% din copiii infectați HIV mor prin insuficiență cardiacă, iar afectarea cardiovasculară poate fi dovedită la peste 90% din aceștia, cu atât mai frecvent cu cât metodele de investigație ale cordului și funcției cardiace sunt mai aprofundate.^{9,11} Spre deosebire de factorii de risc cardiovasculari clasici, HIV reprezintă un factor de risc care afectează orice vârstă, inclusiv copiii. Rezultatul este o patologie cardiovasculară extrem de complexă la o vârstă foarte tânără, cu impact uneori devastator asupra supraviețuirii pacienților.^{2,3}

Electrocardiografia, prin datele care le oferă cu privire la tulburările morfologice ale cordului, tulburările de ritm, conducere și repolarizare, reprezintă o metodă deosebit de utilă în evaluarea

afectării cardiace la copiii infectați HIV, putând fi considerată, alături de ecocardiografie, ca o metodă de „screening” a prezenței unei suferințe cardiace.^{2,6,10} Lucrarea de față analizează frecvența modificărilor electrocardiografice la copiii cu infecție HIV, corelația acestora cu factorii epidemiologici și stadializarea infecției, precum și cu alte metode de explorare ale cordului, cum sunt examenul radiologic și ecocardiografia.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul realizat este unul prospectiv, longitudinal și de cohortă, derulat în perioada 1.01.2003–31.12.2005, cuprinzând 146 de copii cu infecție HIV, cu limită superioară de vârstă de 16 ani, monitorizați în Clinica de Boli Infecțioase Tîrgu-Mureș. Diagnosticul infecției HIV a fost efectuat prin două teste ELISA care au pus în evidență anticorpii anti-HIV, și a fost confirmat prin test Western Blot. Vârsta medie a copiilor din lotul de studiu a fost de 14,03 ani ($\pm 0,23$ ani), iar distribuția pe sexe a copiilor a fost foarte omogenă (50% băieți și 50% fete). Stadializarea infecției HIV a fost efectuată conform normelor CDC Atlanta 1993, după criterii clinice și imunologice, dar și virusologice (determinarea ARN-HIV cantitativ), realizându-se astfel stratificarea lotului. După criteriile clinice, 4,76% din copii s-au aflat în stadiul A, 49,52% în stadiul B și 45,71% în stadiul C al infecției HIV. După criterii imunologice, 11,42% din copii au fost încadrați în

¹Disciplina de Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

²Disciplina de Medicină Internă, Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

³Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Anca Georgescu, Str. Spitalul Vechi nr 16 Tîrgu Mureș, cod 540089, mail to: anca_g@rdslink.ro

stadiul 1, 28,57% au fost încadrați în stadiul 2 și 60% în stadiul 3. La toți copiii au fost efectuate electrocardiograme (derivații bipolare și unipolare ale membrilor și șase derivații precordiale standard) la interval de 3 luni. În unele situații clinice particulare (tulburări de ritm acute, insuficiență cardiacă) au fost efectuate examinări electrocardiografice mai frecvente. Principalele aspecte ale electrocardiogramei au fost cuantificate parametric sau neparametric și au fost introduse în baza de date Microsoft Office Excel 2003. Aspecte morfologice electrocardiografice cum este hipertrofia ventriculară stângă au fost analizate comparativ cu datele obținute la examinarea radiologică a cordului și ecocardiografie. Analiza statistică a fost efectuată cu programul GraphPad InStat 2003, considerând semnificativ $p < 0,05$.

REZULTATE

Tulburările de ritm atriale, joncționale și ventriculare au avut o frecvență joasă în lotul studiat. Ritmul cardiac a fost sinus al la 97,26% din pacienți; la 2,73% a fost înregistrat ritm joncțional permanent. Tahicardia sinusală a fost înregistrată în 15,75% din cazuri, iar bradicardia sinusală în 4,79%.

Extrasistole atriale au fost înregistrate la 1,36%, extrasistolele joncționale la 1,36%, extrasistolele ventriculare la 1,36%. Un pacient a prezentat episoade recurente de tahicardie paroxistică supraventriculară.

O constatare deosebit de interesantă a fost absența la 71,91% din copii a aritmiei sinusale fazice respiratorii.

Tulburările de conducere atrioventriculare au fost înregistrate la 2,05% din pacienți, reflectând probabil afectarea sistemului de conducere cardiac prin HIV, proteinele inflamatorii sau reacțiile imune produse de acestea.² Astfel, a fost înregistrat un bloc atrioventricular de gradul I și două blocuri atrioventriculare de gradul II Mobitz 1.

Tulburările de conducere intraventriculare au fost rare, dar mai frecvente decât la populația generală: bloc major de ramură dreaptă la 3,42% din copii și 0,68% bloc fascicular anterior stâng (1 caz).

Tulburările morfologice ale cordului evidențiable pe traseele electrice au constituit cea mai semnificativă modificare. Astfel, 1,36% din pacienți a prezentat hipertrofie atrială dreaptă, 4,1% din pacienți hipertrofie ventriculară dreaptă și 28,08% hipertrofie ventriculară stângă. Corelația cu hipertrofia ventriculară stângă evidențiată radiologic este de 85%, iar cu cea evidențiată ecocardiografie de 92,4%.

Tulburările de repolarizare au fost deosebit de frecvente în lotul studiat – 36,30% din pacienți. Acestea au fost în 20% din cazuri pe seama segmentului ST, în 4,61% din cazuri pe seama segmentului ST și unde T, iar în 75,38% din cazuri pe seama unde T. Localizarea tulburărilor de repolarizare a fost în 49,05% în derivațiile anterioare, în 1,88% în derivațiile septale, în 5,66% în derivațiile laterale, în 3,77% în derivațiile inferioare iar în 39,62% localizarea modificărilor a fost difuză, necesitând o topografie aparte.

Cumulând toate modificările electrice considerate ca fiind patologice, putem în lotul analizat doar 34,93% din copii prezenta electrice normale, 65,7% fiind nețice (neincluzând între aceștia pacienții la căruți aritmia sinusală respiratorie și pe cei cude repolarizare "de graniță", frecvente rții pediatrici). Analizând corelația între stăiei HIV și frecvența traseelor electrice pam constatat următoarele: după clasificare în stadiul A raportul între traseele patolele normale era de 40% / 60%, în stadiul B / 40,3% iar în stadiul C de 72% / 28%, corelația între stadiul clinic al infecției HIV și anomaliiilor electrocardiografice fiind ivă statistic; nu același lucru se poate spund corelația între stadiul imunologic al inf și prezența anomaliiilor menționate, în stadiul fiind de 50% / 50%, în stadiul 2 de 64,5% iar în stadiul 3 de 67% / 33% ($p > 0,05$), deție statistic ne semnificativă.

DISCUȚII

Lotul luat în studiu prezintă de particularități. Numărul de copii studiativ mare ($n=146$) comparativ cu alte studii dii de specialitate.^{3,11} O particularitate deosebităste infectarea copiilor pe cale orizontală, confitel caracteristici epidemiologice și evoluției unice, având în vedere faptul că majoritlor pediatrici analizate sunt cu transmiteă a infecției.^{3,11,13}

Vârsta medie de 14,03 ani ($\pm 0,23$ ani) să fie foarte omogen și reflectă cu o evongă durată a infecției HIV, majoritatea dnd infecții orizontale în mica copilăriând stadializarea clinică și imunologică a infeste de remarcat procentul înalt al copiilor adii avansate ale infecției, ca urmare a dur de evoluție a bolii, permițând astfelrea complicațiilor cardiace specifice.

Tulburările ritmului sinus al au fostul studiat, cea mai frecventă fiind tahicaală, apărută cel mai adesea în contextul clinobli infecțioase intercurrente, al insuficienței reau insuficienței cardiace.

Frecvența atât de înaltă a dispaniei sinusale fazice respiratorii (71,91%) rezidctia sistemului autonom cardiac asociată iIV, produsă atât prin dezordinile imunologice de proteinele HIV cât și ca reacție advoiei antiretrovirale cu analogi nucleozidici. itia aritmiei sinusale respiratorii este considmnn precoce și important de afectare a sistemativ autonom și semnifică o evoluție îndeluni și un prognostic rezervat.^{5,8,14,15}

Tulburările de conducere atrioventric%) reflectă probabil afectarea sistemului (ere cardiac prin HIV, proteinele inflamatoriile imune produse de acestea.¹ Tulburările ere

intraventriculare (4,1%) au apărut cel mai adesea în cadrul hipertrofiei sau dilatației camerale respective, secundare hipertensiunii pulmonare, respectiv cardiomiopatiei asociate infecției HIV.^{1,12}

Frecvența atât de înaltă a hipertrofiei ventriculare stângi (28,08%) reflectă dimensiunile epidemiologice ale afectării cardiace în infecția HIV, fiind unul din cei mai importanți factori de morbiditate și mortalitate, prin evoluție spre dilatația cordului și insuficiență cardiacă. Etiologia este puțin cunoscută, fiind incriminate acțiunea proteinelor inflamatorii asociate infecției HIV sau mecanisme imunologice asociate acesteia.¹ Electrocardiografia poate fi considerată o bună metodă de screening a afectării cardiace la copiii cu HIV, permițând selectarea unui lot de pacienți cu afectare miocardică, necesitând o conduită terapeutică aparte. Este de menționat însă că 21% din pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă decelabilă ecocardiografic prezintă trasee electrice cvasinormale; astfel, electrocardiografia nu este o metodă bună pentru diagnosticul stadiilor precoce ale hipertrofiei ventriculare stângi și disfuncției miocardice asociate acesteia.

Tulburările de repolarizare (36,30%) au fost în parte secundare hipertrofiilor camerale menționate; restul au apărut probabil secundar disfuncției miocardice asociate infecției HIV. Este greu de incriminat afectarea coronariană sau fenomene vasculitice, deși numeroase date din literatură confirmă prezența acesteia la copii.^{1,3,11}

Procentul foarte mare de electrocardiograme patologice (65,7%) este în concordanță cu datele din literatură, care indică afectarea cardiacă în infecția HIV ca deosebit de frecventă și semnificativă atât clinic cât și la explorările paraclinice, mai ales în fazele avansate ale infecției.^{2,3,11}

Corelația statistic semnificativă între stadializarea clinică a infecției HIV și frecvența anomaliilor electrocardiografice subliniază importanța și valoarea acesteia. Slaba corelație cu stadializarea imunologică reflectă cel mai probabil mecanismele patogenetice principale ale afectării cardiace – nu depresia imunologică sau infecțiile oportuniste ci mai ales modificările inflamatorii și degenerative produse de proteinele virale și citokine.^{1,3}

CONCLUZII

Modificările electrocardiografice sunt deosebit de frecvente la copiii cu infecție HIV, fiind înregistrate trasee electrice patologice la 65,7% din aceștia. Există o bună corelație între stadializarea clinică a infecției HIV și frecvența electrocardiogramei patologice ($p=0,05$), dar nu și cu stadializarea imunologică a infecției. Cele mai frecvente și semnificative modificări sunt tulburările de repolarizare (36,30%), urmate de hipertrofia ventriculară stângă (28,08%). Există o bună corelație între hipertrofia ventriculară stângă

demonstrată electrocardiografic și cea demonstrată prin ecocardiografie (92,4%). Disparația aritmiei sinusale fazice respiratorii este deosebit de frecventă (71,91%), fiind expresia disfuncției sistemului vegetativ autonom cardiac. Electrocardiografia este o metodă deosebit de utilă în diagnosticul afectării cardiace asociate infecției HIV, prin tulburările de ritm, repolarizare și morfologice pe care le relevă la un număr mare de pacienți, permițând astfel selectarea unui grup de pacienți care vor fi supuși unor explorări cardiologice aprofundate și unei terapii nuanțate.

BIBLIOGRAFIE

1. BARBARO G - *Pathogenesis of HIV-Associated Cardiovascular Disease*, in: Barbaro G (ed) - HIV Infection and the Cardiovascular System, Adv Cardiol, Basel, Karger, 2003, vol 40:49-70.
2. BARBARO G, KLATT EC - *HIV infection and the cardiovascular system*, AIDS Rev, 2002, 4:93-103
3. BONNET D - *HIV-Associated Cardiovascular Complication in HIV-Infected Children*, in: Barbaro G (ed) - HIV Infection and the Cardiovascular System, Karger, Basel, 2003, 211-2142
4. BOZZETTE SA, AKE CF, TAM HK et al - *Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection*, N Engl J Med, 2003, 348:702-710.
5. BROWNLEY KA, MILANOVICH JR, MOTIVALA SJ et al - *Autonomic and cardiovascular function in HIV spectrum disease: Early indications of cardiac pathophysiology*, Clin Auton Res, 2001, 11:319-326.
6. FISHER SD, LIPSHULTZ SE - *Cardiovascular abnormalities in HIV-infected individuals*, in: Braunwald E (ed) - Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Philadelphia, Saunders, 2001, 2211-2221.
7. FREEMAN R - *Autonomic failure and AIDS*, in: Low PA (ed) - Clinical Autonomic Disorders, ed 2, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, 727-735.
8. GLUCK T, DEGENHARDT E, SCHOLMERICH J et al - *Autonomic neuropathy in patients with HIV: Course, impact of disease stage and medication*, Clin Auton Res, 2000, 10:17-22.
9. KEESLER MJ, FISHER SD, LIPSHULTZ SE - *Cardiac manifestation of HIV infection in infants and children*, Ann NY Acad Sci, 2001, 946:169-178.
10. KLATT EC - *Cardiovascular pathology in AIDS*, in: Barbaro G (ed) - HIV Infection and the Cardiovascular system, Adv Cardiol Basel, Karger, 2003, vol 40:16-32.
11. LIPSHULTZ SE, EASLEY KA, ORAV EJ et al - *Cardiac dysfunction and mortality in HIV infected children: The prospective P2C2 HIV Multicenter Study*, Circulation, 2000, 102:1542-1548.
12. MEHATA NJ, KHAN IA, MEHTA RN et al - *HIV-related pulmonary hypertension: Analytic review of 131 cases*, Chest, 2000, 118:1133-1141.
13. NEUMANN T, WOIWOD T, NEUMANN A et al - *Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part I: Differences due to the acquisition of HIV-infection*, Eur J Med Res, 2003, 8:229-235.
14. NZUOBONTANE D, NGU BK, CRISTOPHER K - *Cardiovascular autonomic dysfunction in africans infected with human immunodeficiency virus*, J R Soc Med, 2002, 95:445-447.
15. ROGSTAD KE, SHAH R, TESFALADET G et al - *Cardiovascular autonomic neuropathy in HIV infected patients*, Sex Transm Infect, 1999, 75:264-267.

Particularități ecocardiografice cu rol prognostic în insuficiența cardiacă postinfarct miocardic

Mihaela Opreș, Voichița Sirbu, Adriana Mitre

Evoluția și prognosticul infarctului miocardic sunt condiționate de funcția ventriculară stângă, a cărei expresie ecocardiografică este fracția de ejeție. Un lot de 516 pacienți cu infarct miocardic au fost examinați ecocardiografic transtoracic în urgență, la externare, la 3 luni, 6 luni, 1 an. Am urmărit corelațiile între parametrii ecocardiografici și insuficiența cardiacă. Bolnavii cu diametru telediastolic al ventriculului stâng peste 58 mm, majoritatea cu localizare anterioară a infarctului miocardic au prezentat fenomene de insuficiență ventriculară stângă în proporție de 81% în faza acută și 69,76% după externare. Tulburările segmentare de kinetică de tip akinezie și diskinezie s-au corelat semnificativ statistic cu fracția de ejeție sub 50% pe tot parcursul studiului. Insuficiența mitrală acută a fost decelată la 25% dintre bolnavi și s-a corelat cu prezența insuficienței cardiace. Diametrul telediastolic al ventriculului stâng peste 58 mm, tulburări segmentare de kinetică de tip akinezie și diskinezie persistente la externare, insuficiența mitrală acută chiar nesemnificativă hemodinamic s-au identificat ca elemente ecocardiografice care, prezente la examinarea în fază acută a infarctului miocardic acut, s-ar putea înscrie ca indicatori de prognostic nefavorabil în ceea ce privește evoluția spre insuficiență cardiacă a acestor bolnavi.

Cuvinte cheie: infarct miocardic, fracție de ejeție, insuficiență mitrală

The evolution and prognosis of the myocardial infarction are conditioned by the left ventricular function, and its echocardiographic expression which is the ejection fraction. We performed transthoracic echocardiography for a group of 516 patients with myocardial infarction in acute phase, on discharge, 3 months, 6 months and 1 year after discharge. We followed the correlations between the echocardiographic parameters and the cardiac failure. Patients with left ventricle telediastolic diameter of over 58 mm, most of them with anterior myocardial infarction, have presented phenomena of left ventricle systolic dysfunction in a proportion of 81% in acute phase and 69,76% after discharge. Regional ventricular wall motion abnormalities, akinesia and diskinesia, were correlated statistically significant with the ejection fraction under 50% during the whole study. Acute mitral regurgitation was observed in 25% of patients and correlated with the presence of cardiac failure. The telediastolic left ventricular diameter of over 58 mm, the regional ventricular wall motion abnormalities, akinesia and diskinesia, persistent at discharge, the acute mitral regurgitation, even hemodynamically unimportant, were identified as echocardiography elements which, present at examination in acute phase of the acute myocardial infarction, could become unfavourable prognosis indicators of the evolution to cardiac failure of these patients.

Key words: myocardial infarction, ejection fraction, mitral regurgitation

Procesul de stratificare a riscului postinfarct miocardic are loc în trei etape – prezentarea inițială, perioada de spitalizare, perioada de după externare.

Înainte de externare trebuie realizată o încercare de identificare a pacienților cu risc mai mare decât riscul mediu de reinfarctizare și deces.^{1,8} Aceasta implică de obicei teste neinvazive care pot duce la cateterism cardiac și angiografie coronariană și, dacă este indicat la revascularizare coronariană.

Indicația acestor proceduri poate fi apreciată în mare măsură înainte de externare.

Atât supraviețuirea pe termen scurt, cât și cea pe termen lung depind de trei factori: funcția ventriculară stângă de repaus, miocardul rezidual potențial ischemic și susceptibilitatea la tulburări de ritm ventriculare semnificative.^{10,11,12}

Cel mai important dintre acești factori este funcția ventriculară stângă, a cărei expresie ecocardiografică este fracția de ejeție a ventriculului stâng, fiind cel mai ușor de realizat și extrem de utilă în stratificarea riscului.^{3,14}

MATERIAL ȘI METODĂ

Actualul studiu este o analiză prospectivă a 516 pacienți cu infarct miocardic acut (IMA) internați în Clinica de Cardiologie Adulti, Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant Târgu Mureș în perioada 01 ianuarie 1999 – 31 decembrie 2002.

Am inclus în lotul studiat pacienți aflați la primul episod de accident coronarian acut. Am exclus pacienții cu valvulopatii, cardiomiopatii secundar valvulare și de altă etiologie în afară de cea hipertensivă, precum și cei care au decedat în timpul studiului.

Am examinat ecocardiografic transtoracic pacienții selectați și am corelat parametrii ecocardiografici cu date clinice în scopul găsirii de corelații utile privind evoluția și prognosticul postinfarct miocardic acut.

Din cei 512 pacienți 302 au fost examinați ecocardiografic în urgență, înainte de instituirea tratamentului pentru infarct miocardic acut.

Toți pacienții au fost examinați ecocardiografic la externare, 499 la 3 luni, 494 la 6 luni și 492 la 1 an de la accidentul coronarian acut.

Am examinat ecocardiografic transtoracic pacienții utilizând un ecocardiograf Vingmed CFM 700 cu sondă de 3,5 MHz, M-mode, bidimensional, doppler spectral și color.

Pentru prelucrarea statistică a datelor am utilizat testul CHI și testul Student.

REZULTATE

Repartiția pe grupe de vârstă și sex a lotului studiat este prezentată în figura 1.

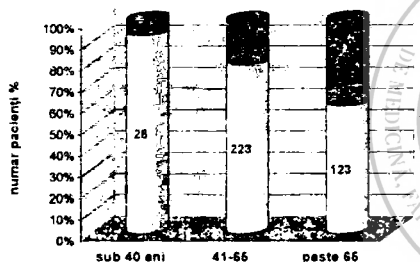
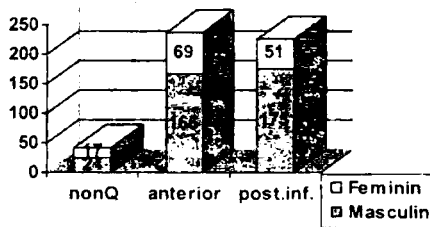


Figura 1. Repartiția pe grupe de vârstă și sex

Topografia infarctului miocardic înscris distribuția prezentată în figura 2.

Topografia IMA



Valori estimate

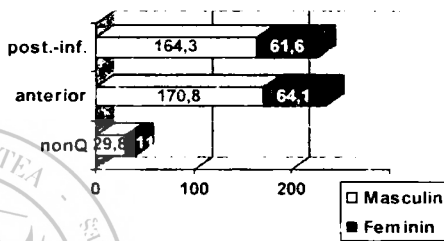


Figura 2. Topografia infarctului miocardic

Tabelul I. Diametrul telediastolic al ventriculului stâng (VS) la internare

VS mm- echo - urgență

Valori estimate

Ins. Card. la internare	sub 58	peste 58	Total	sub 58	peste 58
Da	69	34	103	86,80936	16,19064
Nu	183	13	196	165,1906	30,80936
Total	252	47	299		

p=2,60561E-09

Tabelul II. Diametrul telediastolic al ventriculului stâng (VS) la 3 luni

VS mm- echo - urgență

Valori estimate

Ins. Card. La 3 luni	sub 58	peste 58	Total	sub 58	peste 58
Da	69	30	99	83,60777	15,39223
Nu	170	14	184	155,3922	28,60777
Total	239	44	283		

p=5,04167E-07

Tabelul III. Diametrul telediastolic al ventriculului stâng (VS) la 1 an
VS mm- echo - urgență

Ins. Card. la 1 an	Valori estimate		
	Sub 58	peste 58	Total
Da	72	30	102
Nu	165	13	178
Total	237	43	280

p=7.89885E-07

Tabelul IV

VS mm- echo - la externare

Valori estimate

Ins. Card. La 3 luni	Valori estimate		
	sub 58	peste 58	Total
Da	100	72	172
Nu	273	30	303
Total	373	102	475

p=3,57216E-16

Tabelul V. Tulburări segmentare de cinetică - echo - urgență

Ins. Card. La internare	akinezie	hipokinezie	diskinezie	nimic	Total
Da	90	7	3	2	102
Nu	131	60	0	5	196
Total	221	67	3	7	298

p=6,37029E-06

Diametrul telediastolic al ventriculului stâng în urgență peste 58 mm s-a corelat semnificativ statistic cu prezența insuficienței cardiace atât în timpul spitalizării pentru fază acută, cât și la externare, 3 luni, 6 luni și 1 an (Tabelul I, II, III).

Diametrul telediastolic al ventriculului stâng la externare peste 58 mm s-a corelat pozitiv, de asemenea cu prezența insuficienței cardiace la 3 luni (Tabelul IV).

Diametrul telediastolic al ventriculului stâng peste 58 mm s-a corelat semnificativ statistic cu prezența insuficienței cardiace la evaluările de la 3 luni, 6 luni, 1 an.

Evaluarea tulburărilor segmentare de cinetică, cu preponderanță a celor de tip akinezie și diskinezie relevă asociere frecventă cu fenomene de insuficiență cardiacă, atât în urgență cât și la examinările ulterioare (la externare, 3 luni, 6 luni, 1 an) (Tabelul V).

Prezența insuficienței mitrale ischemice la 3 luni, 6 luni, 1 an postinfarct miocardic a fost decelată în particular la bolnavii cu diametru telediastolic al ventriculului stâng mai mare de 58 mm, cu fracție de ejeție sub 50%, simptomatici sau asimptomatici din punct de vedere al insuficienței ventriculare stângi. Identificarea insuficienței mitrale ischemice înca din

faza acută a infarctului miocardic se corelează pozitiv, semnificativ statistic cu prezența insuficienței cardiace în evoluția bolnavilor cu infarct miocardic, simptomatică sau identificată numai prin valori scăzute ale fracției de ejeție la examenul ecocardiografic (Tabelul VI, VII, VIII)

DISCUȚII

În studiul nostru am considerat prezente fenomenele de insuficiență ventriculară stângă la bolnavii simptomatici și la o fracție de ejeție globală a ventriculului stâng sub 50%, cu sau fără simptome clinice evidente.

După infarctul miocardic transmural apare un proces de remodelare ventriculară stângă, cu dilatare și alterare a geometriei.^{5,6,15} Chiar și infarctele miocardice mici, bine localizate sunt mărginite de o zonă disfuncțională.^{20,21,29}

Disfuncția miocardică se datorează mai multor factori: grade variate de necroză subendocardică, stress parietal anormal. În consecință se produce dilatarea progresivă a ventriculului stâng începând de la marginile infarctului miocardic, chiar în prezența unui

Tabelul VI. Tulburări segmentare de cinetică - echo- la 1 an

Ins. Card. la 1 an	akinezie	hipokinezie	diskinezie	Nimic	Total
Da	52	78	41	3	174
Nu	5	176	8	105	294
Total	57	254	49	108	468

p=6,70634E-3

Tabelul VII

Insuficiență mitrală la internare

Valori estimate

Ins. Card. la internare	Da	Nu	Total	Da	Nu
Da	79	57	136	45,6	90,4
Nu	35	169	204	68,4	135,6
Total	114	226	340		

p=4,80102E-15

Tabelul VII

Insuficiență mitrală la 1 an

Valori estimate

Ins. Card. la 1 an	Da	Nu	Total	Da	Nu
Da	98	76	174	48,33333	125,6667
Nu	32	262	294	81,66667	212,3333
Total	130	338	468		

p=2,79177E-26

miocard normal perfuzat.^{17,25} Remodelarea cronică este de obicei sechela infarctelor anterioare extinse și se observă rareori după infarctele posterioare.^{6,19,26} De asemenea, remodelarea cronică apare după infarctele transmurale. Remodelarea ventriculară are relevanță clinică deoarece duce la dilatarea cavităților cardiace, la reducerea performanței contractile globale cu reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng.^{24,7}

Rezultatele studiului de față au fost superpozabile cu datele din literatură

Am coroborat evaluările ecocardiografice cu evoluția clinică a bolnavilor urmăriți, în mod particular din punct de vedere al insuficienței cardiace și am obținut câteva corelații care ar putea fi utile în diagnosticul cât mai precoce al fenomenelor de insuficiență ventriculară stângă postinfarct miocardic, cu implicații asupra urmăririi și aplicării tratamentului adecvat și implicit cu impact prognostic.

Chiar și în era strategiilor de reperfuzie, disfuncția ventriculară stângă rămâne singurul factor predictor important de mortalitate postinfarct miocardic.³⁴

Diametrul telediastolic al ventriculului stâng s-a corelat cu topografia infarctului miocardic, cele cu localizare anterioară înscrind cel mai frecvent valori de peste 58 mm, atât la examinarea ecocardiografică în urgență, cât și la externare, 3 luni, 6 luni, 1 an.

Astfel, la examenul ecocardiografic din urgență diametrul ventriculului stâng peste 58 mm a fost măsurat la 21,91% dintre infarctele anterioare, 12,03%

dintre infarctele postero-inferioare toate infarctele nonQ examinate având diametru telediastolic al ventriculului stâng sub 58 mm.

La un an am găsit diametru telediastolic al ventriculului stâng peste 58 mm la 17,94% dintre infarctele nonQ, 39,63% dintre infarctele anterioare și 18,80% la cele cu localizare postero-inferioară.

Din lotul de bolnavi pe care i-am examinat ecocardiografic în urgență 15,71% au avut diametrul telediastolic de peste 58 mm și dintre aceștia 81% au prezentat insuficiență cardiacă în timpul spitalizării pentru faza acută, 69,76% au prezentat insuficiență ventriculară stângă la 3 luni, 6 luni și 1 an.

Grupul cu diametrul telediastolic sub 58 mm a înregistrat 27,38% cu insuficiență ventriculară stângă în faza acută și 29,95% la 3 luni, 6 luni, 1 an.

Evaluarea tulburărilor segmentare de cinetică, cu preponderență a celor de tip akinezie și diskinezie relevă asociere frecventă cu fenomene de insuficiență cardiacă atât în urgență cât și la examinările ulterioare (la externare, 3 luni, 6 luni, 1 an). 85,71% dintre bolnavii cu fenomene de remodelare de tip akinezie și 82% dintre cei cu diskinezie au avut fracție sub 50% la evaluările ecocardiografice din studiu.

Identificarea insuficienței mitrale ischemice încă din faza acută a infarctului miocardic se corelează pozitiv, semnificativ statistic cu prezența insuficienței cardiace, simptomatică sau identificată numai prin valori scăzute ale fracției de ejeție la examenul ecocardiografic.

Există mai multe mecanisme prin care poate să apară acest tip de regurgitare.

Un mecanism este ischemia care determină disfuncție tranzitorie a mușchiului papilar^{2,10} și o anomalie de kmetică parietală regională adiacentă care alterează alinierea aparatului valvular mitrală.^{18,22,23,24}

O explicație alternativă implică expansiunea infarctului și dilatarea ventriculului stâng și a inelului mitral.

Indiferent de metodele de diagnostic, prezența regurgitării mitrale în perioada postinfarct a fost asociată cu un prognostic semnificativ mai nefavorabil.²⁴

Deși, intuitiv se poate explica impactul negativ al regurgitării mitrale prin sarcina hemodinamică suplimentară impusă ventriculului stâng, s-a constatat că și regurgitarea mitrală ușoară se asociază cu creșterea mortalității.

Un studiu recent a arătat că regurgitarea mitrală este un puternic predictor independent al mortalității.^{9,26,27}

Mecanismele posibile includ o asociere între anomaliile geometriei ventriculului stâng manifestate printr-o creștere a sfericității ceea ce conduce la malalinierea structurilor aparatului valvular mitral și efectul hemodinamic al regurgitării mitrale, astfel încât miocardul rezidual non-infarctat are o suprasarcină de volum cu un efect nefavorabil pe termen lung asupra evoluției și dezvoltarea insuficienței cardiace și ischemiei, în special la pacienții cu boală multicoronariană.^{2,7,8,44,45}

În lotul bolnavilor din studiu am decelat regurgitare mitrală acută la 131 de bolnavi (25%) de grad mic și mediu la evaluarea doppler spectral și color. Nici un caz nu a necesitat intervenție chirurgicală de urgență. Evaluarea ecocardiografică transtoracică nu a decelat ruptură de cordaje vizibilă.

Din rezultatele studiului reiese că 69,29% din bolnavii cu insuficiență mitrală au prezentat insuficiență ventriculară stângă în fază acută, procentul fiind de 72,09% la 3 luni, 75,38% la 1 an.

CONCLUZII

Tehnicile imagistice, dintre care ecocardiografia își aduc un aport binevenit și deloc neglijabil în diagnosticul, tratamentul și evoluția pacienților cu infarct miocardic acut. Mobilitatea relativă a echipamentului ecocardiografic face ca această tehnică să fie ideală pentru aprecierea pacienților cu infarct miocardic acut spitalizați în unitățile coronariene sau chiar în departamentele de urgență, înaintea internării.

Concluziile care rezidă din studiul de față evidențiază câteva aspecte particulare legate de specificul abordării în clinica noastră a bolnavilor cu accident coronarian acut, a urmăririi evoluției acestora și abordării deciziilor terapeutice, cu limitele impuse de arsenalul tehnic și socio-profesional. Analiza statistică obținută în urma culegerii datelor ecocardiografice și

clinice, Diametrul telediastolic al ventriculului stâng peste 58 mm, tulburări segmentare de kinetică de tip akinezie și diskinezie persistente la externare, insuficiența mitrală acută chiar ne semnificativă hemodinamic s-au identificat ca elemente ecocardiografice care, prezente la examinarea în fază acută a infarctului miocardic acut, s-ar putea înscrie ca indicatori de prognostic nefavorabil în ceea ce privește evoluția spre insuficiență cardiacă a acestor bolnavi.

BIBLIOGRAFIE

1. BADARACCO JR - *Clinical Characteristics and Long-Term Outcome in Patients With Heart Failure Complicating Acute Myocardial Infarction*, Rev Esp Cardiol, 2005, 58:789-796.
2. BERRY C, HOGG K, NORRIE J et al - *Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study*, Heart, 2005, 91:907-913.
3. BRAUNWALD E, PFEFFER MA - *CARE Study. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study*, Am Col Cardiol, 2003, 42:1446-1453.
4. BURSI F, ENRIQUEZ-SARANO M, NKOMO VT et al - *Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation*, Circulation, 2005, 111:295-301.
5. CARASSO S, SANDACH A, BEINART R et al - *Echocardiography Working Group of the Israel Heart Society. Usefulness of four echocardiographic risk assessments in predicting 30-day outcome in acute myocardial infarction*, Am J Cardiol, 2005, 96:25-30.
6. CERISANO G, PUCCI PD, VALENTI R et al - *Comparison of the usefulness of Doppler-derived deceleration time versus plasma brain natriuretic peptide to predict left ventricular remodeling after mechanical revascularization in patients with ST-elevation acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction*, Am J Cardiol, 2005, 95:930-934.
7. CÎNTEZA M., GINGHINA C, PARVU et al - *Infarctul miocardic acut. În Ghid de diagnostic și tratament*, vol 2, Ed Infomedica, 2001, 447-550.
8. CLELAND JG, TORABI A, KHAN NK - *Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction*, Heart, 2005, 91:7-13.
9. CURY AF, BONILHA A, SARAIVA R et al - *Myocardial performance index in female rats with myocardial infarction: relationship with ventricular function parameters by Doppler echocardiography*, J Am Soc Echocardiogr, 2005, 18:454-460.
10. DARGIE H - *Heart failure post-myocardial infarction: a review of the issues*, Heart, 2005, 91:3-6.
11. DENNIS CA - *Rehabilitation following acute myocardial infarction*, in: Francis GS and Alpert JS (eds) - *Coronary Care*, Boston, Little, Brown and Company, 1995, 629.
12. FIGUERAS J, PENA C, SOLER-SOLER J - *Thirty day prognosis of patients with acute pulmonary oedema complicating acute coronary syndromes*, Heart, 2005, 91:889-893.
13. GALIUTO L - *Value of the myocardial performance index in myocardial infarction*, Heart, 2005, 91:565-567.
14. GANZ W, SHAH PK, FORRESTER JS - *Acute myocardial infarction: The role of hemodynamic assessment*, in: Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds) - *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, 985-994.
15. GASSER RNA, KLEIN W - *Contractile failure in early myocardial ischemia: Models and mechanisms*, Cardiovasc Drugs Ther, 2004, 8: 813.

16. GINGHINA C, CARP C, APETREI E et al - *Ten-year trends in incidence, risk factor coronary care and mortality of myocardial infarction in ROM-MONICA programme*, Simpozion internațional al grupului de lucru de Epidemiologie și Prevenire al Societății Europene de Cardiologie, 14-17 mai 1998, Irlanda
17. GINGHINA C, MARINESCU M, DRAGOMIR D - *Atitudinea postinfarct miocardic acut în Indreptar de diagnostic și tratament în infarctul miocardic acut*, Ed Infomedica, 2002, 337-347.
18. GRIGIONI F, DETAINT D, AVIERINOS JF et al - *Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction*, J Am Coll Cardiol, 2005, 45:260-267.
19. GUDMUNDSSON P, RYDBERG E, WINTER R et al - *Visually estimated left ventricular ejection fraction by echocardiography is closely correlated with formal quantitative methods*, Int J Cardiol, 2005, 101:209-212.
20. HELLERMANN JP, GORAYA TY, JACOBSEN SJ et al - *Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time?* Am J Epidemiol, 2003, 157:1101-1107.
21. HELLERMANN JP, JACOBSEN SJ, REDFIELD MM et al - *Heart failure after myocardial infarction: clinical presentation and survival*, Eur J Heart Fail, 2005, 7:119-125.
22. INGELSSON E, ARNLOV J, SUNDSTROM J - *The validity of a diagnosis of heart failure in a hospital discharge register*, Eur J Heart Fail, 2005, 7:787-791.
23. KUMANOHOSE T, OTSUJI Y, YOSHIFUKU S et al - *Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction*, J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125:135-143.
24. OPREȘ M, SIRBU V, MITRE A et al - *Insuficiența mitrală ischemică postinfarct miocardic - corelații clinice și ecocardiografice*, Sesiunea științifică anuală a cadrelor didactice, UMF Tg. Mureș, noiembrie 2004, publicată în volumul de rezumate.
25. SA, ROGER VL - *Measurement of ejection fraction after myocardial infarction in the population*, Chest, 2004, 125:397-403.
26. SALUKHE TV, HENEIN MY, SUTTON R - *Ischemic mitral regurgitation and its related risk after myocardial infarction*, Circulation, 2005, 111:254-256.
27. SARANO M, NKOMO VT, JACOBSEN SJ et al - *Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation*, Circulation, 2005, 111:295-301.
28. SUHLING M, ARIGOVINDAN M, JANSEN C - *Unser M. Myocardial motion analysis from B-mode echocardiograms*, IEEE Trans Image Process, 2005, 14:525-536.
29. THUNE JJ, CARLSEN C, BUCH P et al, on behalf of the DIAMOND investigators - *Different prognostic impact of systolic function in patients with heart failure and/or acute myocardial infarction*, Eur J Heart Fail, 2005, 7:852-858.
30. UEMURA T, OTSUJI Y, NAKASHIKI K et al - *Papillary muscle dysfunction attenuates ischemic mitral regurgitation in patients with localized basal inferior left ventricular remodeling: insights from tissue Doppler strain imaging*, J Am Coll Cardiol, 2005, 46:113-119.



Importanța examenului imunohistochimic în determinările cutanate din leucemii și limfoame

Lia-Maria Simu¹, M.Turcu², I.P. Simu³, Maria Daniela Podeanu³, D.Marian⁴

În acest articol facem o scurtă trecere în revistă a manifestărilor cutanate ce pot apărea în cursul evoluției limfoamelor și leucemiilor. Se subliniază totodată, importanța stabilirii prin examinările histopatologice convenționale și imunohistochimice a naturii primitive sau secundare a determinărilor cutanate. În acest context prezentăm 6 cazuri clinice.

Cuvinte cheie: metastaze cutanate, limfoame maligne

In this article we made a review of the skin lesions which may appear in leukemias and lymphomas. We emphasize the importance of establishing the primary or secondary nature of the lesions by using the conventional and immunohistochemical histopathological methods. So we present a number of 6 clinical cases.

Key words: cutaneous metastasis, malignant lymphomas

In afară de manifestări cutanate nespecifice sau "acelulare" în limfoame și leucemii putem întâlni și determinări cutanate care reprezintă leziuni specifice și în care, din punct de vedere histologic, se regăsesc celule neoplazice aparținând procesului limfoproliferativ, putând apărea în 10-20% dintre bolnavi sub formă de papule roze, roșii-vioace sau maronii cu distribuție nepreferențială pe tegumente și mucoase. Leziunile cutanate specifice se găsesc mai mult în leucemiile monocitice decât în cele limfocitare sau granulocitare dar incidența mai mare a forme limfocitare determină observarea mai frecventă a leziunilor cutanate în legătură cu această formă.¹² Leucemia limfocitară afectează tegumentul facial și al extremităților, cea granulocitară se asociază cu leziuni pe trunchi în timp ce forma monocitară nu prezintă un sediu de predilecție. De asemenea, se produc infiltrații și hiperplazii gingivale cu predilecție în forma monocitară.⁴ Erupțiile eritematoase datorate trombozelor de la nivelul vaselor cutanate apar în diverse sindroame mieloproliferative constituind un semn paraneoplazic.¹¹

Clasificarea REAL-OMS din 1998 recunoaște 2 forme cutanate primitive de limfom cutanat: 1) micoza fungoidă și forma cu interesare sangvină boala Sezary; 2) limfoame cu celule mari anaplastic primitiv cutanat.

La acestea se adaugă forma rară de 3) limfom cu celule T paniculitic subcutanat.⁴

Micoza fungoidă este o boală limfoproliferativă cu celule T care apare primitiv în piele dar poate evolua într-un limfom generalizat. Poate apărea la orice vârstă dar de obicei, interesează persoane peste 40 de ani. La unii bolnavi, pătrunderea în sânge, de celule T atipice asociată cu eritem și keratoză a întregii suprafețe corporale constituie eritrodermia generalizată sau sindromul Sezary. Dimpotrivă, limitarea infiltrației limfoide la epiderm, sub forma unei pete eritemato-scummoase unice și cu evoluție extrem de lentă constituie reticuloza pagetoidă sau sindromul Woringer-Kolopp. Microscopic, amprenta caracteristică este identificarea celulelor Sezary-Lutzner, CD4 pozitive. Ele formează grăsimi caracteristice în dermul superficial, cu invazia caracteristică a epidermului prin mici grupuri și celule izoiate, caracteristicile microabcese Pautrier. Modificările microscopice limfonodulare le amintesc pe cele din limfadenita dermatopatică, uneori diagnosticul diferențial fiind dificil. Tendința de ștergere a structurii ca și prezența de celule atipice în special în zona paracorticală permite diagnosticul, pe lângă determinarea imunomicroscopică.

Limfomul cu celule mari anaplastic este constituit, de asemenea dintr-o proliferare de limfocite T CD4, prezentând însă constant și indicatorul CD30 sau Ki-1. Modificările sunt foarte similare cu cele din limfomul cu același nume din nodulii limfatici. Ultimele observații subliniază însă că varianta localizată cutanată la piele este distinctă de forma obișnuită, sistematizată: evoluția clinică este mai puțin agresivă, îi lipsește translocția 2:5 precum proteina ALR, caracteristice ultimei. Deși o evoluție mai agresivă nu poate fi exclusă, se recomandă diferențierea celor două

¹Disciplina Dermato-Venerologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Disciplina de Radiologie și Imagistică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Disciplina de Chirurgie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: dr.Lia-Maria Simu, Disciplina Dermato-Venerologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str.Gh.Marinescu nr.38, 540139 Târgu-Mureș

forme. Indicatorul caracteristic CD30, prezent și în papuloza limfomatoasă, leziune limfoproliferativă cu evoluție lentă, dar care în 10-20% din cazuri se transformă în limfom, permite introducerea celor două leziuni în cadrul unor boli limfoproliferative cutanate CD30+.

Papuloza limfomatoasă se prezintă ca o erupție papuloasă cu caracter recurent, dar acre de multe ori se vindecă spontan. Microscopic, apar celule atipice, cu nuclei răsuciți, amintind de celulele Reed-Sternberg. Faptul că 10-20% din cazuri se transformă într-un limfom cu celule T, justifică concluzia clasificării REAL-OMS.¹³

Descoperirea că unele limfoame și leucemii cu celule T ale adultului apar ca o urmare a infecției celulelor CD4+ cu un retrovirus, retrovirusul uman al limfomului și leucemiei cu celule T, aduce în discuție posibilitatea că și limfoamele cutanate cu celule T să aibă o astfel de etiologie.⁷ Foarte rar astfel de limfoame cutanate primitive au fost proliferări monoclonale de limfocite T supresoare CD8+. În acest sens, limfomul T paniculitic subcutanat a fost inclus în clasificarea REAL a neoplasmelor limfoide ca o leziune rară ce poate apărea pe fondul unei paniculite histiocitare citofagice, având o comportare malignă, produsă pe seama unei proliferări de limfocite CD8+, mai rar CD56+ (citotoxice naturale).^{6,8}

Dacă limfoamele cutanate primitive se produc predominant pe seama transformării neoplazice a celulelor T, fenomen în concordanță cu dispoziția predominantă a acestor celule în pielea normală, mai rar se întâlnesc și leziuni limfomatoase primitive cu celule B, de tipul zonei marginale, dar și cu celule ale centrului folicular. Ele prezintă aceeași evoluție mai puțin agresivă a limfoamelor cutanate T. Două forme rare, cu celule B mari, fac însă excepție, limfomul cutanat al piciorului și limfomul intravascular, printr-o comportare uneori deosebit de malignă. Foarte rar se întâlnesc și plasmocitoame primitive cutanate.^{14,15} Totuși momentul esențial în clinica limfoamelor cutanate îl constituie stabilirea naturii primare sau secundare a leziunilor, avându-se în vedere comportarea diferită a celor două categorii de limfoame.

În limfoamele cutanate secundare boala debutează în alte organe, în special în nodulii limfatici sau în tubul gastrointestinal, interesând ulterior pielea.

În contrast cu aceste limfoame secundare, limfoamele cutanate primare au un prognostic sensibil mai bun, în majoritatea cazurilor, cu supraviețuiri la 5 ani peste 90%. Această evoluție permite să se evite un tratament agresiv.

În general, aceste leziuni se întâlnesc la persoane adulte sau în vârstă, vârsta medie fiind 55-65 de ani. Se prezintă sub formă de leziuni multiple, maculare sau nodulare, de culoare roșie-vioacee.

În primul rând, aceste tehnici au permis diferențierea hiperplaziilor limfoide cutanate, cu caracter policlonal de cele neoplazice, monoclonale. În cadrul limfoamelor primitive ale tegumentelor, pe lângă cunoscuta micoză fungoidă, cu celule T, s-a putut

individualiza un limfom cu celule mari anaplastic, de asemenea cu celule T, dar prezentând diferențe fenotipice față de primul (celule CD30+ provenind uneori din transformarea neoplazică a unei leziuni limfoproliferative cutanate cu evoluție lentă, papuloza limfomatoasă, de asemenea cu celule CD30+, cu care formează grupul bolilor limfoproliferative cutanate CD30+). Acest limfom trebuie diferențiat, prin explorări clinice și paraclinice insistente de formele cu debut visceral, de care se deosebește printr-o evoluție mai puțin agresivă, deci printr-un prognostic și un tratament diferit. La acestea se adaugă și forma rară de limfom cu celule T paniculitic subcutanat.

Față de aceste neoplazii limfoide primitive, tegumentele sunt interesate nu rar de extensiunea unor leucemii sau limfoame limfonodulare sau viscerale, de care trebuie deosebite și care constituie de fapt, interesări neoplazice secundare.

Am studiat un număr de 6 bolnavi cu astfel de leziuni, 2 leucemice și 4 limfomatoase, care au fost evaluate clinic, paraclinic și histopatologic și pe care le redăm în tabelul I.

Tabelul I. Cazuri luate în studiu

Nr. crt.	Vârstă	Sex	Diagnostic microscopic
1	64	Masculin	Leucemie limfoblastică cronică
2	58	Masculin	Leucemie limfocitară cronică în puseu limfoblastic
3	49	Masculin	Limfom cu celule mari B
4	66	Feminin	Limfom cu celule mari B
5	55	Masculin	Limfom cu celule mari B
6	51	Masculin	Limfom cu celule mari B

Clinic, la acești bolnavi erau prezente leziuni de tip papulo-nodular cu distribuție nepreferențială, pe membre, torace, flancuri, cu nuanțe maronii sau roze, pe alocuri înconjurate de eritem cu nuanță cronică. Într-unul dintre cazuri, s-a constatat o formațiune tumorală având dimensiuni de aproximativ 8 cm, de consistență dură, cu localizare la nivelul gambei stângi care a fost extirpată chirurgical (Figura 1).

În ce privește diagnosticul microscopic diferențial față de micoza fungoidă a cărei recunoaștere este facilitată de epidermotropismul infiltrației limfoide, inclusiv formarea de abcese Pautrier, pe lângă caracterul polimorf al acestei infiltrații cu prezența de celule mari, cu nuclei cerebriiformi, celule Lütner, CD4+ interesările secundare prezintă evidente diferențe în funcție de tipul proliferării leucemice sau limfomatoase.

Astfel, în primul caz a fost vorba de o leucemie limfoblastică cronică, în care dermul prezenta infiltrație cu celule limfatice diferențiate, celule mici, cu nucleu hiperchrom, fără mitoze, dar prezentând constant indicatorii celulelor B (Figura 2).

În al doilea caz infiltrate asemănătoare dar mai extinse, prezentau celulele diferențiate și celule blastice arătând că este vorba de o leucemie limfatică cronică acutizată (Figura 3).



Figura 1. Aspect macroscopic al piesei operatorii-determinare secundară cutanată la nivelul membrului inferior a unui limfom difuz cu celule mari de tip B

În următoarele 4 cazuri (Figura 4-6), interesarea cutanată s-a produs pe seama unor limfoame cu celule mari B. Infiltratele dermice erau formate din celule mari, cu nuclee mari, veziculoși, rotunzi, prezentând un număr variabil de mitoze. Aceste celule sunt constant CD20+.

Într-unul dintre cazuri (Figura 7), examenul computertomografic a putut evidenția multiple adenopatii cu dimensiuni variabile, aspect omogen diseminate la nivelul grupelor mediastinale precum și în regiunile retromamare a peretelui toracic și axilare.

Într-un alt caz, pe fondul adenopatiilor generalizate, examenul radiologic toracic a pus în evidență prezența de multiple opacități cu contur policiclic ce lărgeau bilateral etajele superioare și mijlocii mediastinal plezând pentru interesarea grupelor de noduli limfatici anteriori și mijlocii (Figura 8).

DISCUȚII

Cazurile studiate reprezintă forme caracteristice de interesare cutanată leucemică sau limfomatoasă,



Figura 2. Caz nr.1-infiltrație leucemică dermică în cadrul unei leucemii limfatice cronice, col.HE, ob.80x



Figura 3. Caz nr.2- infiltrație nodulară a dermului în cadrul unei leucemii limfatice cronice în puseu limfoblastic, col.HE, ob.80x

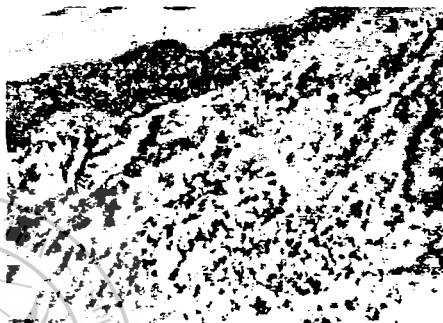


Figura 4. Caz nr.3- infiltrație dermică cu celule limfoide mari- limfom limfonodular, col.HE, ob 80x

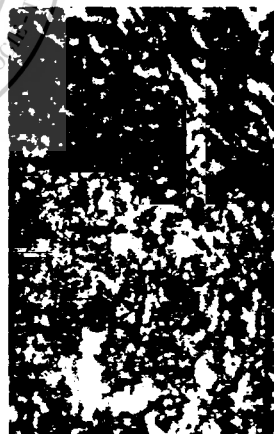


Figura 5. Caz nr.4- infiltrație cu celule limfoide mari- limfom limfonodular, col.HE, ob.100x

datorită preponderenței marcate a acestor leziuni. Astfel, leucemia limfatică cronică, reprezintă forma caracteristică a bolii la persoanele în vârstă constituind cam un sfert din procesele leucemice. În ciuda evoluției puțin agresive, faptul că nu se obțin vindecări definitive, în ciuda progreselor terapeutice actuale, boala prezintă, nu rar, recrudescențe, care se pot traduce și prin astfel de diseminări cutanate.

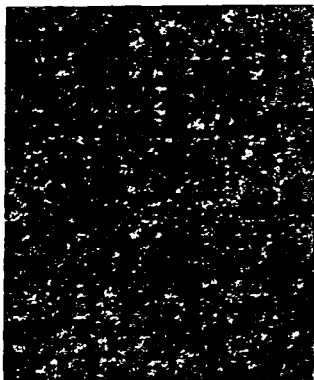


Figura 6. Secțiune din piesa operatorie – celule limfoide CD 20 + care infiltrează dermul (limfom cu celule mari B) – imunomarcaj

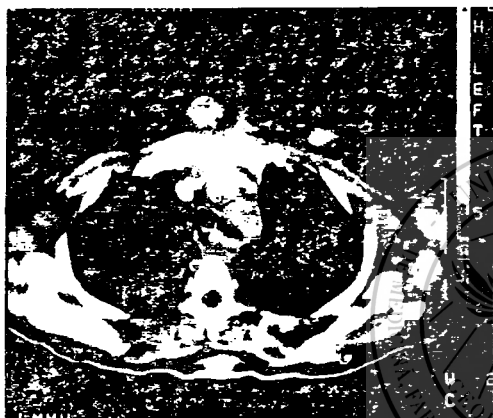


Figura 7. Imagine computertomografică toracică nativă în plan axial - adenopatii prezente în mediastin, retromamar și axilar bilateral

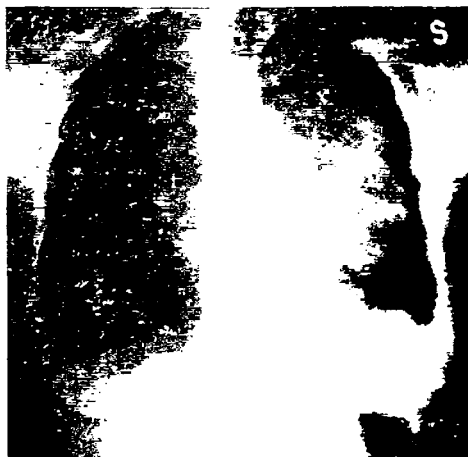


Figura 8. Radiografie toracică în incidență de față – lărgirea opacității mediastinale prin prezența de multiple opacități cu contur policiclic interesând etajele superioare și medii, asociată cu o colecție lichidiană pleurală stângă

În al doilea caz, de asemenea o leucemie limfatică cronică, prezența celulelor blastice indică existența unui puseu acut, care de asemenea explică tendința de extensiune extrahematopoetică a procesului leucemic.

Celelalte cazuri reprezintă o formă foarte frecventă de limfom agresiv: în conformitate cu noile clasificări, cele mai numeroase astfel de leziuni sunt limfoamele centrului folicular cu celule B difuze. În funcție de gradul de diferențiere a celulelor predominente, ele se împart în 3 grade, cu celule mici, cu celule mari și mici sau cu celule mari, agresivitatea lor depinzând de acest criteriu. În acest sens, aceste 4 leziuni, reprezentând forme foarte agresive de boală, explică interesarea cutanată, care în al patrulea caz a fost extensivă. Cazurile expuse, demonstrează deci că procesele limfoproliferative neoplazice pot interesa, nu rar tegumentele și, în astfel de cazuri, executarea biopsiei și examenul ei microscopic prezintă o importanță capitală. Examenul microscopic trebuie să diferențieze un infiltrat limfoid inflamator de unul neoplazic și, în cazul ultimei eventualități, stabilirii naturii primitive cutanate sau secundare a leziunii. Consecutiv, trebuie recunoscut tipul de limfom sau leucemie care a produs interesarea cutanată, fapt cu deosebită importanță practică, prognostică și terapeutică.

Merită subliniat faptul, semnalat în literatură că în unele cazuri, examenul microscopic al biopsiei cutanate a fost primul moment de recunoaștere al unei neoplazii limfoide.

În sfârșit, cazurile prezentate subliniază importanța utilizării metodelor imunomicroscopice, a anticorpilor monoclonali, într-o practică clinică modernă.

Am diferențiat cazurile de limfoame primitiv cutanate, în special micozisul fungoid.

CONCLUZII

Stabilirea naturii primare sau secundare a leziunii cutanate constituie deci un moment esențial în clinica limfoamelor maligne.

În cazul determinărilor cutanate din leucemii și limfoame, prin examenul biptic cutanat s-a putut preciza fie caracterul inflamator, reactiv al proliferării celulare fie cel neoplazic. În cea de-a doua eventualitate, a fost foarte important de precizat dacă proliferarea limfomatoasă era primitiv cutanată sau secundară, știut fiind faptul că limfoamele interne cu infiltrație secundară a pielii sunt mult mai agresive decât limfoamele primitive cutanate.

Examenul imunohistochimic a permis stabilirea tipului de limfocit care a proliferat putându-se face astfel și o evaluare prognostică. Am putut remarca mai multe diferențe între limfomul primitiv cutanat (micoza fungoidă) și determinările secundare cutanate ale limfomului care în cazul nostru au fost cu celule B. Astfel, în micoza fungoidă, plăcile eritemato-scuamoase erau intens pruriginoase, relativ bine delimitate.

În determinările secundare cutanate limfomatoase aspectul macroscopic a fost de tipul unor tulburări de circulație venoasă periferică, cu edem limfatic iar în cazul în care s-a intervenit chirurgical a fost vorba de o nodozitate de aproximativ 6 cm.

BIBLIOGRAFIE

1. BURG G, KAUDEWITZ P, KLEIPZIG K – *Cutaneous B-cell lymphoma*, Dermatological Clinic, 1985, 3:689-704.
2. HINDERMANN W, LONGO DL, COIFFER B et al – *Lymphoma classification – the gap between biology and clinical management is closing*, Blood, 1996, 88:4085-4089.
3. HUMMEL M, ZIEMANN K, LAMMERT H et al – *Hodgkin's disease with monoclonal and polyclonal populations of Reed-Sternberg cells*, N Engl J Med, 1995, 333:901-906.
4. JAFFE EI, HARNIS NL, DIEBOLD J et al – *World Health Organisation classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. A work in progress*, Ann Oncol, 1998, 9:25-30.
5. LEVIN J, CAMISA C – *Unresponsive eczematous dermatitis: a case of pancreatic cancer masquerading as cutaneous T-cell lymphoma*, Cutis, 1999, 64 :113-114.
6. MARZANO AV, BERTI E, PAULLI M et al – *Cytophagocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*, Arch Dermatol, 2000, 136:880-886.
7. MURPHY GF – *Cutaneous T-cell lymphoma. Advances in Pathology*, Year Book Medical Publishers, Chicago 1988, 122-167.
8. OLTEANU G – *Limfoamele maligne nehodgkiniene cu debut extraganglionar*, în: Olteanu G, Simu G (eds): *Limfoamele maligne*, Ed Veritas, Targu- Mureș, 1997, 247-286.
9. SCHMID C, KIRKHAN N, DISS T et al – *Splenic marginal zone cell lymphoma*, Am J Surg Pathol, 1992, 16: 455-466.
10. SHEIBANI K, BURKE JS, SWARTZ W et al – *Monocytoid B-cell lymphoma*, Cancer, 1988, 62:1531-1538.
11. STONE MS, ROBSON KJ, PIETTE WW – *Erythematous – plaques due to platelet plugging : a clue to underlying myeloproliferative disorder*, J Am Acad Dermatol, 2000, 43:355-357.
12. YESHURN D – *Mucocutaneous paraneoplastic manifestations of hematologic malignancies*, Am J Med, 1996, 101:269-272.
13. WANTZIN G, THOMSEN K, BRANDNY F et al – *Lymphomatoid papulosis. Development into cutaneous T-cell lymphoma*, Arch Dermatol, 1985, 121:792-794.
14. WEICHTHAL M, STEMM AV, RAMSAUER J et al – *POEMS syndrome: cicatricial alopecia as an unusual cutaneous manifestation associated with an underlying plasmacytoma*, J Am Acad Dermatol, 1999, 40:808-812.
15. WILLEMZE R, JAFFE ES, BURG G ET AL – *WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas* - Blood 2005, 105: 3768-3785



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 medicinei, stagii de pregătire sau orice alte aspecte ale vieții medicale și universitare.

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

Manuscrisele vor fi depuse în plic închis la registratura Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș (cam 142) sau vor fi trimise pe adresa Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 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 figură), 6.că este exclus orice potențial conflict de interese.

CONSIDERENTE ETICE

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

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

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

FORMATUL MANUSCRISELOR

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

REDACTAREA MANUSCRISULOR 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 tabelelor, bibliografia vor începe, fiecare, pe pagină separată.

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

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

REZUMATUL va cuprinde maximum 200 cuvinte și se redactează în mod obligatoriu în limbile română și engleză. Rezumatul nu va conține 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/gri.

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

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

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

Nu se precizează în text articolele 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.

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

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

Exemplu:

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

-pentru cărți se menționează: autorul capitolului, numele capitolului, editori, numele cărții, ediura, anul apariției, prima și ultima pagină

Exemplu:

Franz M – Monophasic action potential mapping, in Shenasa M, Borggrete 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). Fotografiiile sunt acceptate în format *.jpg, *.tif, versiune grayscale. Graficele se vor efectua în Word for Windows 97, nu vor contine 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

Nu mai 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.

