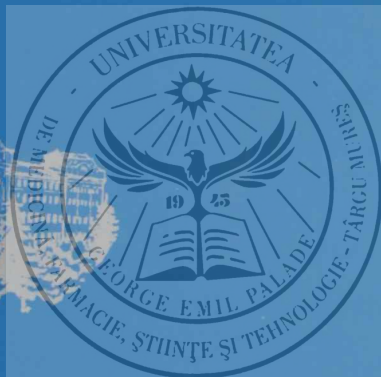


P 111 696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 52
2006/3

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



U.M.F. Târgu-Mureș



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. Őrs Nagy
Conf. dr. Klara Brănzaniuc
Prorectori

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

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

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef

Șef lucr. dr. Carmen Căldărău
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
Șef. lucr. dr. Silvia Imre
Conf. dr. Monica Monea Pop
Prof. dr. Ioan Muntean
Prof. 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 tratamentul tumorilor epitelului de suprafață al
ovarului

S. Andrei, B. Szabo, C. Enciulescu, L. Seres – Sturm 132

Ischemia miocardică – fiziopatologie, consecințe metabolice,
hemodinamice și efectele asupra unde T

M. Drăgan 138

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Imunodeficiențele primare în patologia pediatrică

Adrienne Horvath 146

O nouă entitate de patologie interdisciplinară. Partea I.

Gh. Mühlfay, Karin Horváth, A. Lupșa 151

ARTICOLE ORIGINALE

Indicațiile administrării și monitorizarea tratamentului
cu heparină la pacienții cu leucemie acută și coagulare
intravasculară diseminată

Ioana Coralia Codreanu, Hortensia Ioniță 156

Fumatul și alcoolul. Factori de risc ai polineuropatiei și piciorului
diabetic la pacientul cu diabet zaharat

Carmen Crișan, M. Mărușteri, Fl. Buicu, Vl. Bacărea 161

Rezonanța magnetică nucleară în evaluarea
cancerului de col uterin

S. Gavriș 167

Sindromul hiperkinetic cu deficit de atenție în Clinica Pediatrică

I. Muntean 171

Inhibarea glicării neenzimatice a proteinelor (albuminei) de către
aspirină

Marioara Olariu, Alexandrina Oșan 175

Anemia ca factor prognostic pentru supraviețuirea bolnavilor vârstnici cu limfoame non-Hodgkin agresive
G. Oltean, Smaranda Demian, I. Macarie, Marcela Căndea, Ruxandra Rogoșcă 180

PREZENTARE DE CAZ

Paragangliomul glomusului carotidian
M. Turcu, J. Jung, O. Preda, Z. Pavai 185



Actualități în tratamentul tumorilor epitelului de suprafață al ovarului

S. Andrei¹, B. Szabo², C. Enciulescu¹, L. Seres – Sturm¹

Carcinomul epitelial al ovarului este unul din cele mai frecvente cancere ale sferei genitale și reprezintă a cincea cauză de deces prin cancer la femei.

Deoarece cancerul ovarian este frecvent asimptomatic în stadiile inițiale, majoritatea pacientelor se prezintă cu stadii avansate ale bolii la momentul diagnosticului.

Există în prezent un număr însemnat de trialuri care urmăresc să evalueze terapia actuală și să testeze valoarea diferitelor scheme chimioterapeutice și radioterapiei postoperatorii.

Pacientele cu oricare stadiu de cancer ovarian sunt candidate pentru a participa în astfel de trialuri.

Cuvinte cheie: cancer ovarian, chimioterapie, radio-terapie, trial

Epithelial ovarian carcinoma is one of the most frequent gynecologic cancer and represent the fifth cause of cancer death in women.

Because ovarian cancer has no specific symptoms in early stage, many patients are diagnosed in advanced stage disease.

Numerous clinical trials are in progress to refine existing therapy and test the value of different approaches to postoperative drug and radioactive therapy.

Patients with any stage of ovarian cancer are appropriate candidates for clinical trials.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, radiation therapy, trial

Ovarul este locul de origine al mai multor tipuri de cancer. Carcinomul epitelial al ovarului este unul din cele mai frecvente cancere ale sferei genitale și reprezintă a cincea cauză de deces prin cancer la femei, cu 50% din cazuri apărând după vârsta de 65 de ani.

Mai multe femei mor anual din cauza cancerului ovarian decât din cauza cancerului de col și de endometru la un loc. Aproximativ 1 din 70 de femei dezvoltă cancer ovarian și 1% din decesele la femei au drept cauză cancerul ovarian.

În anul 2005 în SUA au apărut 22.220 noi cazuri de cancer ovarian, respectiv 16.210 decese datorate cancerului ovarian.²

Cancerle ovariene cu punct de plecare din celulele stromale și cele germinale sunt mai rare, însumând mai puțin de 10% din total.

Deoarece cancerul ovarian este frecvent asimptomatic în stadiile inițiale, majoritatea pacientelor se prezintă cu stadii avansate ale bolii la momentul diagnosticului. În parte datorită acestui fapt mortalitatea anuală în cancerul ovarian este aproximativ 65% din rata incidenței.

Urmărirea la distanță a pacientelor cu cancer ovarian stadiile III și IV, la care chirurgia citoreductivă a fost suboptimală a relevat că rata de supraviețuire la 5 ani a fost de sub 10% dacă s-au utilizat chimioterapiile bazate pe cisplatin, asta înainte de trialurile mai recente în care s-a utilizat taxolul.

Prin contrast, pacientele la care citoreducția chirurgicală în stadiul III a fost optimă au atins o

supraviețuire mediană între 52 și 63 de luni, rezultat raportat în 1995 de Gynecologic Oncology Group.¹⁵

Acești cercetători afirmă că stadiile inițiale ale bolii sunt curabile la un procent ridicat de paciente.

Există în prezent un număr însemnat de trialuri care urmăresc să evalueze terapia actuală și să testeze valoarea diferitelor scheme chimioterapeutice și radioterapiei postoperatorii. Pacientele cu oricare stadiu de cancer ovarian sunt candidate pentru a participa în astfel de trialuri.

TRATAMENTUL ÎN STADIILE I ȘI II AL CANCERULUI EPITELIAL OVARIAN

Opțiuni de tratament:

1. În cazul tumorilor bine și moderat bine diferențiate atunci în stadiile IA și IB se practică histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și omentectomie. Bolta diafragmatică trebuie vizualizată și biopsiată; se practică biopsia din peritoneul pelvin și abdominal precum și biopsia ganglionilor limfatici para-aortici și pelvini. De asemenea se practică de rutină lavajul peritoneal pentru citologie.²⁴ La pacientele tinere care mai doresc copii și au tumori în stadiul I anexectomia unilaterală se poate asocia cu un risc scăzut de recidivă.

2. Dacă tumora este de grad III, ferm aderentă, sau stadiul IC șansa recidivei și a decesului prin cancer ovarian este mai mare de 30%.¹⁴

Mai multe trialuri clinice au evaluat următoarele scheme de tratament.

-P-32 intraperitoneal sau radioterapie

-Chemoterapie sistemică bazată doar pe săruri de platină sau în combinație cu agenți alkilați.^{8,30,31}

-Chemoterapie sistemică bazată pe săruri de platină împreună cu paclitaxel.

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

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

Adresa pentru corespondență: Dr. Andrei Sorin, Disciplina de Anatomie și Embriologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu - Mureș

În 2 trialuri mari conduse în Europa de două organisme importante Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratatamentul Cancerului- Chemoterapia Adjuvantă în Cancerul Ovarian (EORTC-ACTION) și International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON1) au fost înrolate paciente cu cancer ovarian stadiile IA și IB (gradele II și III), toate stadiile IC și stadiul II și toate stadiile I și stadiul IIA cu carcinom cu celule clare, care au fost randomizate pentru a primi chemoterapie adjuvantă sau observare.^{8,30,31}

Trialul EORTC-ACTION impune efectuarea a 4 sau mai multe cure de carboplatin sau cisplatin. Chiar dacă s-a monitorizat stadializarea chirurgicală dacă aceasta a fost inadecvată nu a constituit un criteriu de excludere. Intervalul de supraviețuire fără apariția recidivelor (RFS: recurrence-free survival) a fost mai lung în grupul în care s-a administrat chemoterapie adjuvantă (Hazard ratio HR=0,63; P=,02) dar supraviețuirea generală (OS) nu a fost influențată (HR=0,69; IC de 95% între 0,44-1,08; P=,10).

S-a observat însă că OS a fost mai bună în grupul cu chemoterapie adjuvantă la care stadializarea chirurgicală a fost inadecvată.

Trialul randomizat al ICON 1 a comparat paciente cu 6 cicluri de monoterapie cu carboplatin sau cisplatin sau altă terapie bazată pe săruri de platină (uzual ciclofosfamidă, doxorubicină și cisplatin). Atât RFS cât și OS au fost semnificativ mai bune: supraviețuirea la 5 ani a fost de 79% în grupul cu chimioterapie adjuvantă față de 70% în grupul de control.

Gruparea datelor din cele 2 studii, care a fost făcută în ianuarie 2000 a indicat o îmbunătățire semnificativă atât a RFS (HR= 0,64; IC de 95% între 0,50-0,82; P=0,001) cât și OS (HR=0,76; IC de 95% între 0,50-0,90; P= 0,008).

Aceste date combinate generează pentru supraviețuirea generală la 5 ani un procent de 82% în grupul cu chimioterapie adjuvantă, respectiv de 74% în grupul de control.

Odată cu publicarea acestor date autorii subliniază că viitoarele trialuri sunt necesare pentru identificarea pacientelor cu cancer ovarian incipient care nu au nevoie de chimioterapie adjuvantă³⁴ - nivel de evidență IIa.

Una din principalele modalități de a atinge acest scop este stadializarea optimă, care va identifica mai bine aceste paciente.

Cu excepția pacientelor în stadiul IA și tumori bine diferențiate care au prognosticul cel mai bun și bazat pe datele prezentate mai sus obținute din trialuri controlate randomizate dublu-orb care au ca punct final al analizei mortalitatea totală, se recomandă tratamentul terapeutic adjuvant cu cisplatin, carboplatin și paclitaxel.

De asemenea, pacientele cu cancer ovarian stadiul II vor fi incluse în viitor în trialurile care se adresează cancerelor ovariene avansate.

TRATAMENTUL ÎN STADIILE III ȘI IV AL CANCERULUI EPITELIAL OVARIAN

Aceleași observații privind tratamentul chirurgical și cel chimioterapic se aplică și pacientelor cu cancer

ovarian în stadiile III și IV cu mențiunea că rezultatele la pacientele cu cancer ovarian stadiul IV sunt mai puțin favorabile.

Rolul intervenției chirurgicale la pacientele în stadiul IV al bolii este neclar dar cum în majoritatea cazurilor extensia tumorii se face intraabdominal avem de a proceda la aceleași intervenții chirurgicale ca în stadiul III.

Totodată opțiunea terapiei intraperitoneale pare a fi destul de limitată atât din rațiuni practice (plasarea unui cateter intraperitoneal la finele operației) cât și teoretice (vizează distrugerea focarelor microscopice din cavitățile peritoneale).

O serie de trialuri au evaluat rolul chimioterapiei post operatorii sistemice în eradicarea bolii reziduale cu focare mici (de până la 1 cm) sau mari (de peste 1 cm) și rezultatele conduc spre această primă opțiune în cancerul stadiile III și IV.

Opțiuni standard de tratament:

Chirurgia

Intervenția chirurgicală are rol atât terapeutic dar totodată pe acela de a stadializa adecvat procesul malign ovarian.

Intervenția chirurgicală impune histerectomia totală abdominală și anexectomia bilaterală cu omentectomie și exereza cât mai completă a tumorii. O serie importantă de dovezi atestă că supraviețuirea pacientei este dependentă de volumul tumorii rămase la finele intervenției chirurgicale inițiale.

Datele din literatură arată că la pacientele cu citoreducție optimă mediana duratei de supraviețuire este de 39 de luni, comparativ cu doar 17 luni cât se înregistrează în caz de citoreducție chirurgicală suboptimală.

Analiza retrospectivă a unui lot de 349 de paciente la care postoperator tumora restantă a fost de sub 1 cm a arătat că pacientele care s-au prezentat inițial cu tumori de mari dimensiuni dar la care după citoreducție tumorile restante au fost de mici dimensiuni au o rată de supraviețuire mai redusă decât a pacientelor care se prezintă inițial cu tumori de mici dimensiuni.

Creșterea graduală a duratei de supraviețuire odată cu micșorarea tumorii restante postoperator pare foarte probabilă. Chiar dacă asocierea poate să nu fie cauzală, o serie de analize retrospective, inclusiv o meta-analiză a pacientelor care au primit chemoterapie pe bază de săruri de platină, a descoperit că citoreducția chirurgicală reprezintă un factor de prognostic pentru supraviețuire.⁷

Într-un studiu condus de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* pacientele la care s-a efectuat citoreducție tumorală după 4 cicluri de ciclofosfamidă și cisplatin (cu cicluri adiționale ulterioare) au avut o supraviețuire superioară pacientelor la care s-au administrat 6 cicluri din aceeași combinație chimioterapică dar fără intervenție citoreductivă.

Un trial similar al *Gynecologic Oncology Group* utilizând paclitaxel plus cisplatin nu a demonstrat nici un avantaj al intervenției chirurgicale citoreductive. Probabil că utilizarea extensivă a chirurgiei

citoreductive pînă la limitele ei maxime ar fi factorul responsabil pentru aceste rezultate divergente. Chiar dacă la multe paciente care se prezintă cu cancere ovariene în stadiul IV se practică citoreducție chirurgicală nu s-a dovedit încă că această atitudine duce la ameliorarea supraviețuirii.

Intervenția chirurgicală are un rol și în reevaluarea pacientelor, spre a determina extensia tumorii restante după chimioterapia inițială (de inducție).

Tradițional laparotomia second-look se practica de rutină după terminarea curei de chimioterapie la acele paciente în stadiul III la care tomografia computerizată nu sugera existența unei tumori restante active, care erau fără semne clinice de boală și la care CA 125 era în limite normale.

Nici un trial randomizat nu a arătat beneficiile acestui algoritm de tratament. Într-un studiu nerandomizat de mari dimensiuni nu s-a demonstrat că supraviețuirea pacientelor cu laparotomie second-look este superioară celor care la care nu s-a efectuat această operație²¹ iar singurul studiu randomizat pe această temă, chiar dacă el a avut o putere statistică limitată a fost și el negativ, arătînd că supraviețuirea nu a fost ameliorată.

Aproximativ 33% din pacientele la care la laparotomia second-look se găsesc tumori vizibile macroscopic se poate efectua citoreducție completă, rezultînd boala reziduală microscopică; la alte 33% din paciente se reușește o exereză parțială rezultînd boala reziduală optimă, restul rămîn cu tumori mari. Valoarea citoreducerii tumorale secundare efectuată cu ocazia laparotomiei second-look este controversată, unii autori raportînd ameliorarea supraviețuirii la pacientele la care s-a obținut exereză secundară optimă, în timp ce alți autori raportează ameliorarea ratei de supraviețuire doar acolo unde se reușește exereza pînă la stadiul de boală reziduală microscopică.

Nu se poate încă afirma dacă beneficiul citoreducerii secundare complete este o funcție a intervenției chirurgicale sau o reflectare a caracteristicilor tumorii în sine care permite citoreducția completă. Câtă vreme nu avem trialuri controlate care să ateste un avantaj în termen de supraviețuire rămîne ca laparotomia second-look să fie tot mai mult asociată cu plasarea de catetere intraperitoneale, odată cu apariția conceptului de terapie intraperitoneală de consolidare cu medicație administrată direct intraperitoneal. Un număr de studii au testat valabilitatea acestui concept și trialuri de fază III au venit în sprijinul acestui concept terapeutic.¹

Terapia intraperitoneală

Un posibil avantaj farmacologic al acestei rute de administrare vizează ameliorarea rezultatelor în cazul bolii reziduale minime sau absente.

Extensia bolii reziduale după intervenția chirurgicală inițială sau după reevaluare a fost utilizată în elaborarea acestei strategii de tratament intraperitoneal. Utilizarea de terapie intraperitoneală cu fosfat radioactiv după laparotomie second-look negativă nu pare să amelioreze durata de supraviețuire generală și nici intervalul pînă la recidive.

Studii mai vechi au sugerat rolul benefic al chimioterapiei intraperitoneale prin demonstrarea răspunsului terapeutic complet, evaluat chirurgical și prin prelungirea supraviețuirii la 25-35% din pacientele cu boală reziduală persistentă cu tumori de mici dimensiuni, după administrarea mai multor scheme de tratament intraperitoneal.

Rezultatele au fost favorabile în special la paciente cu tumori sensibile la săruri de platină. Utilizarea intraperitoneală a cisplatinului la paciente cu cancere ovariene stadiul III și citoreducție optimă este sprijinită de 3 trialuri clinice randomizate care au testat rolul terapiei intraperitoneale comparativ cu terapia standard intravenoasă. În toate aceste 3 studii grupul care a primit terapie intraperitoneală a generat rate ale supraviețuirii generale mai bune.

Cu toate acestea terapia intraperitoneală nu a fost încă adoptată de rutină din cauza îngrijorării legate de toxicitatea mai mare.³

Chimioterapia

Tratamentul chimioterapeutic de primă intenție se bazează pe 2 premise rezultate din analize retrospective și trialuri clinice ale unor grupuri de colaborare astfel:

1. Sărurile de platină la o intensitate-doză optimă reprezintă esența tratamentului. O analiză inițială a arătat relația dintre supraviețuire și intensitatea-doză la cisplatin. Trialurile clinice în care s-a crescut doza la 100 mg/m² la fiecare 3 săptămîni nu au arătat rezultate superioare dozei de 50 mg/m² la fiecare 3 săptămîni, conducînd la adoptarea ca standard a dozei de 75 mg/m². Pentru carboplatin creșterea dozei nu a fost asociată cu ameliorarea semnificativă a rezultatelor.

2. Cisplatinul și carboplatinul conduc la rezultate echivalente, fapt demonstrat de mai multe trialuri clinice. Studii ale asocierii dintre sărurile de platină cu ciclofosfamidă sau cu paclitaxel au arătat de asemenea rezultate similare -nivel de evidență 1iiB.

În prezent se fac eforturi pentru a determina cum să se combine optim cu sărurile de platină o serie de substanțe active împotriva cancerului ovarian, fie în combinație fie ca secvență, combinația cu paclitaxel fiind momentan cea mai utilizată.

Patru studii importante au evaluat impactul asupra perioadei libere de agravare și asupra supraviețuirii generale la combinarea paclitaxelului cu cisplatin, respectiv cu carboplatin.^{17,19,24} nivel de evidență 1iiA.

Au apărut diferențe semnificative în privința rezultatelor în favoarea combinației paclitaxel plus cisplatin versus cisplatin plus ciclofosfamidă (considerată combinația standard) dar această combinație nu s-a dovedit superioară terapiei monodrog fie cu cisplatin fie cu carboplatin.

Majoritatea pacientelor care inițial au răspuns la tratament au recidivat între 14-28 de luni de la terapia cu săruri de platină inițială. S-au studiat o serie de scheme de tratament de consolidare sau de menținere dar puține prin trialuri randomizate. Controversele se mențin mai ales în privința selectării drogurilor care să se combine cu sărurile de platină precum și în

identificarea terapiei de consolidare cu alte medicamente fie pe cale sistemică fie pe cale intraperitoneală dar și în adăugarea terapiei iradiante.

În acest moment asocierea carboplatin și paclitaxel este considerată combinația standard pentru terapia inițială, recomandare bazată mai ales pe noninferioritatea față de cisplatin plus paclitaxel.¹⁰

Un studiu sugerează că docetaxelul ar putea înlocui paclitaxelul, generând aceleași rezultate în privința intervalului liber de agravare și a supraviețuirii generale dar cu mai puțin efect neurotoxic dar generând o neutropenie mai gravă.³²

În mod specific tratamentele care au fost recomandate și testate se încadrează în una din următoarele categorii:

1. Prolungirea numărului de cicluri la terapia de inducție cu săruri de platină (deși un studiu randomizat care a comparat 5 cicluri cu 10 cicluri a fost negativ).

2. Continuarea terapiei cu paclitaxel după un răspuns clinic complet la terapia de inducție. Administrarea lunară de paclitaxel după ameliorare clinică completă, timp de 12 luni s-a dovedit statistic semnificativ avantajoasă în prolongirea intervalului de supraviețuire liber de agravare (mediana 28 de luni) față de pacientele care au primit paclitaxel doar 3 luni. (mediana intervalului de supraviețuire liber de agravare a fost de 21 de luni).¹⁶ Dacă administrarea unui tratament de menținere este de preferat tratamentului progresului bolii sunt necesare încă precizări.^{22,29} Tratamentul de menținere cu paclitaxel fiind asociat în 25% cu apariția neuropatiilor.

3. Integrarea altor chimioterapice, cu administrarea de combinații triple de droguri adăugate schemei carboplatin plus paclitaxel sau duble, înlocuind paclitaxelul.^{5,9}

4. Consolidarea cu doze mari de chimioterapie indiferent de remisia completă sau dacă reevaluarea a decelat boala prezentă. Rezultate încurajatoare s-au raportat după doze mari de chimioterapeutice repetate și auto-transplant de măduvă osoasă sau celule stem.²⁷ Problema acestor raportări este aceea că aceste beneficii apar mai ales la pacientele cu tumori de volum mic, sensibile la săruri de platină la care mediana supraviețuirii depășește 3 ani și dacă se utilizează doar terapia standard.

5. Consolidarea cu chimioterapie intraperitoneală este pînă la această dată neconcluzivă iar consolidarea cu radiații nu a generat ameliorări prin prisma trialurilor randomizate efectuate la paciente la care s-a administrat terapie inițială cu săruri de platină.

Se poate afirma că în prezent după tratamentul optim de inducere cu săruri de platină nici terapia de consolidare nici cea de menținere nu au fost identificate ca aducătoare de îmbunătățire a supraviețuirii prin prisma rezultatelor trialurilor randomizate de fază III.

Tratamentul cancerului epitelial ovarian recidivat

În această situație este esențial de stabilit intervalul dintre finalizarea terapiei cu cisplatin sau carboplatin și apariția recidivei. Pacientele care au manifestat un

răspuns semnificativ la cisplatin sau carboplatin vor putea avea un răspuns favorabil la terapia cu unul din acești agenți. Probabilitatea ca o pacientă să răspundă crește odată cu creșterea intervalului de timp de cînd pacienta a fost ultima oară tratată.

Și alți agenți, ca de exemplu oxaplatinul are efecte favorabile și poate intra în considerare. Terapia intraperitoneală nu se administrează uzual după terapia de consolidare dar poate fi luată în considerare pentru acele paciente cu tumori de mici dimensiuni și fără ganglioni mai mari de 1 cm.

La pacientele la care există rezistență la sărurile de platină (cancerle care au progresat sub terapia cu săruri de platină sau care au recidivat la scurt timp după finalizarea terapiei cu săruri de platină), tratamentul cu paclitaxel (Taxol) este considerat de primă intenție.

Răspunsul a fost favorabil atît la pacientele cu tumori sensibile la săruri de platină cît și la cele rezistente la acestea. Efectul toxic principal este neutropenia reversibilă dar mai pot apare reacții anafilactoidice, aritmii cardiace și neuropatie periferică. Rata generală de răspuns este mai mare la pacientele cu cancer ovarian recurent tratate cu paclitaxel și carboplatin sau cisplatin.

Mai multe trialuri randomizate au investigat dacă terapia combinată este superioară terapiei monodrog. Rezultatele au arătat o prelungire a intervalului de supraviețuire liber de agravare precum și a supraviețuirii la pacientele la care s-a administrat combinația carboplatin plus paclitaxel (HR = 0.82; 95% CI, 0.69-0.97; $P = .023$; diferența la 2 ani 7% [57% vs. 50%] IC, 1%-12%).²³

Se studiază în prezent dacă terapia combinată este superioară utilizării secvențiale a acestor agenți. Studii randomizate au comparat paclitaxel cu topotecan, topotecan cu doxorubicină sau nou –introdusul agent oxaliplatin cu paclitaxel.

Opțiuni Standard de Tratament

1. Pentru pacientele cu tumori sensibile la terapia cu săruri de platină (minim 5-12 luni au trecut de la finalizarea terapiei cu săruri de platină pînă la apariția recidivei) se administrează din nou cisplatin sau carboplatin.

2. La pacientele cu tumori refractare la terapia cu săruri de platină (la care boala a progresat în timpul terapiei cu acestea sau recidiva a apărut repede după finalizarea terapiei) tratamentul de primă intenție devine paclitaxel.

3. Rolul citoreducției secundare rămîne controversat cîtă vreme studiile nu au demonstrat că ar conferi un avantaj în privința supraviețuirii. Cu toate acestea evaluarea a 100 de paciente care prezentau recidivă sau progresia bolii după citoreducția standard și administrare de săruri de platină au fost relaparotomizate. La cele 61 de paciente la care citoreducția s-a putut efectua (tumora reziduală avînd sub 2 cm diametru) s-a înregistrat o prelungire a supraviețuirii statistic semnificativă. Analizele multivariate identifică citoreducția ca variabilă cea mai importantă în influențarea supraviețuirii. Nu se

cunoaște dacă succesul citoreducției este legat de natura biologică a tumorii. În plus se consideră că intervenția chirurgicală ar putea contribui la ameliorarea calității vieții de exemplu prin rezolvarea unei obstrucții intestinale.

4. Alți agenți chimioterapeutici s-au dovedit activi în tratamentul cancerului ovarian rezistent la tratamentul clasic astfel:

-Doxorubicina lipozomală: un studiu de fază II a studiat administrarea intravenoasă a doxorubicinei la fiecare 21-28 de zile demonstrând 1 caz de răspuns complet și 8 cazuri de răspuns parțial pe un lot de 35 de paciente rezistente la terapia cu săruri de platină sau cu rezistență la paclitaxel (risc relativ = 25.7%). În general, doxorubicina lipozomală este bine tolerată. Efectele secundare cele mai redutabile apar la doze mari sau dacă cura se repetă la fiecare 3 săptămâni și include neutropenie, stomatită și sindrom hand-foot. Simptomele toxice bucale și cutanate se remit complet în 5 săptămâni de la administrarea medicamentului. Greața este de obicei redusă iar alopecia apare rar.

-Topotecanul este un inhibitor al topoizomerazei I și a fost intens evaluat ca eficacitate în monoterapie la pacientele cu cancer ovarian recurent. În studiile de fază II topotecanul a fost administrat intravenos în zilele 1-5 ale ciclului de 21 de zile, cu o rată a răspunsului obiectiv între 13% și 16,3%. De asemenea s-a constatat că răspunsul a fost prezent la pacientele cu boala refractară la terapia cu săruri de platină. Efectele secundare include mielosupresie importantă, greață, vomă, alopecie și rar astenie. Într-un studiu de fază III s-au inclus 235 de paciente care nu au răspuns terapiei inițiale cu săruri de platină dar care nu au primit niciodată paclitaxel sau topotecan. Pacientele au fost randomizate și au primit topotecan în perfuzie de 30 de minute, zilnic 5 zile la fiecare 21 de zile sau paclitaxel în perfuzie de 3 ore, la fiecare 21 de zile. Răspunsul obiectiv general a fost de 20,5% pentru pacientele care au primit paclitaxel ($p = 0,138$). În ambele grupuri s-au înregistrat mielosupresie și efecte toxice gastro-intestinale. Greața, vomă, fatigabilitatea și infecțiile au fost mai frecvente în grupul tratat cu topotecan în timp ce alopecia, artralgii, mialgia și neuropatia au fost observate mai ales după administrarea de paclitaxel.

-Doxorubicina lipozomală și topotecanul au fost comparate într-un studiu randomizat cuprinzând 474 de paciente cu cancer ovarian recurent.¹¹ Rata de răspuns (19.7% vs. 17.0%, $P = .390$), supraviețuirea liberă de agravare (16.1 săptămână vs. 17.0 săptămâni; $P = .095$), și supraviețuirea generală (60 săptămâni vs. 56.7 săptămâni, $P = .341$) nu au fost semnificativ diferite.

-Gemcitabin este un antimetabolit pirimidinic și a dovedit eficacitate în tratamentul pacientelor cu tumori ovariene recidivate. A fost administrat ca unic agent intravenos în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu terapeutic de 28 de zile. Rata răspunsului a fost între 13 % și 19%. Răspunsul a fost observat la paciente rezistente la terapia cu săruri de platină dar și la paclitaxel precum și la pacientele cu tumori mari. Efectele secundare toxice cele mai frecvente sunt leucopenia, anemia și trombocitopenia. Greața este de obicei de intensitate redusă iar unele

studii au raportat creșterea părului căzut după administrarea altor chimioterapeutice.

-Fluorouracilul și leucovorinul: în cancerele rezistente la terapia cu săruri de platină s-a obținut o rată a răspunsului obiectiv între 10% și 17%.

-Tamoxifenul: 18% din paciente răspund la o doză de 20 mg de tamoxifen zilnic. Răspunsul este mai probabil la pacientele cu nivel detectabil de receptori estrogenici citoplasmatici în tumoră.

-Etoposidul: doze orale mici au generat o rată a răspunsului între 6% și 26%, cu efecte secundare toxice mai reduse în comparație cu alte terapii.

-Ifosfamidă are activitate redusă în cancerele epiteliale ovariene, raportându-se o rată generală de răspuns de 20%. Efectele toxice include mielosupresie, nefrotoxicitate, cistită hemoragică și encefalopatie toxică. Alte studii relatează o rată a răspunsului obiectiv de 13,5%.

-Hexamethylmelamina (HMM): mai multe studii au arătat rezultate încurajatoare după administrarea ei orală la pacientele la care terapia cu cisplatin a eșuat.

-Capecitabina.³³

Există studii care sugerează potențialul rol al terapiei intraperitoneale în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian avansat.

Răspunsul complet, evaluat chirurgical a apărut la 30% din pacientele care aveau tumori de mici dimensiuni la inițierea tratamentului, fapt cu impact favorabil asupra supraviețuirii.

Pacientele cu cancer ovarian rezistent la săruri de platină și care nu au răspuns la paclitaxel sunt candidate la includerea în studii de fază I și II care să evalueze noi medicamente anticanceroase precum și terapia biologică.

TUMORILE EPITELIALE OVARIENE CU POTENȚIAL MALIGN REDUS (TUMORILE BORDERLINE)

Tumori ovariene epiteliale borderline conțin celule epiteliale neoplazice cu activitate mitotică crescută și anomalii nucleare, lipsind însă invazia stromei subiacente. Incidența lor variază, ajungând la 15% din totalul tumorilor epiteliale ovariene.

Acest tip de tumori au o evoluție naturală diferită de a tumorilor benigne și maligne crescând și metastazând extrem de încet. Rata de supraviețuire la 5 ani a pacientelor cu tumori ovariene epiteliale cu malignitate joasă de tip seros și mucinos atinge 74-98%.

Rata de supraviețuire la 5 ani și la 10 ani la pacientele cu tumori borderline a fost într-un studiu de 93% și 91% respectiv, comparativ cu 34% și 29% la pacientele cu cancer epitelial invaziv.

Pacientele cu tumori borderline trebuie diferențiate de pacientele cu cancer ovarian invaziv în privința tratamentului.

În stadiile I și II rezecția chirurgicală este suficientă, generând rezultate bune. În stadiile mai avansate unii investigatori sugerează atitudini terapeutice similare cu cele utilizate la cancerele mai avansate. În ciuda faptului că aceste tumori cresc încet 10-155 din paciente mor din cauza bolii în primii 5-10 ani.

Unele studii diferențiază tumorile borderline cu capacitate de a genera metastaze invazive de cele care generează metastaze noninvazive, propunând un tratament mai agresiv în cazul primelor dar subiectul rămîne controversat impunînd trialuri randomizate.

BIBLIOGRAFIE

- ALBERTS DS, MARKMAN M, ARMSTRONG D - *Intraperitoneal therapy for stage III ovarian cancer: a therapy whose time has come!*, J Clin Oncol, 2002, 20:3944-3946.
- AMERICAN CANCER SOCIETY - *Cancer Facts and Figures 2005*, Atlanta, American Cancer Society, 2005.
- ATKINS CD - *Intraperitoneal chemotherapy for stage III ovarian cancer*, J Clin Oncol, 2003, 21:957; author reply 957-958.
- BERTONE-JOHNSON ER - *Epidemiology of ovarian cancer: a status report*, Lancet, 2005, 365:101-102.
- BOOKMAN MA, GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP - *Phase III Randomized Study of Paclitaxel and Carboplatin With or Without Gemcitabine, Doxorubicin HCl Liposome, or Topotecan in Patients With Stage III or IV Ovarian Epithelial or Serous Primary Peritoneal Carcinoma*, GOG-0182, Clinical trial.
- BRAY F, LOOS AH, TOGNAZZO S - *Ovarian cancer in Europe: cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000*, Int J Cancer, 2005, 113:977-990.
- BRISTOW RE, TOMACRUS RS, ARMSTRONG DK - *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*, J Clin Oncol, 2002, 20:1248-1259.
- COLOMBO N, GUTHRIE D, CHIARI S - *International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer*, J Natl Cancer Inst, 2003, 95:125-132.
- COPELAND LJ, BOOKMAN M, TRIMBLE E - *Clinical trials of newer regimens for treating ovarian cancer: the rationale for Gynecologic Oncology Group Protocol GOG-182-ICON5*, Gynecol Oncol, 2003, 90:51-7.
- DU BOIS A, LUCK HJ, MEIER W - *A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer*, J Natl Cancer Inst, 2003, 95:1320-1329.
- GORDON AN, FLEAGLE JT, GUTHRIE D - *Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan*, J Clin Oncol, 2001, 19:3312-3322.
- HARPER PG, MEDICAL RESEARCH COUNCIL CLINICAL TRIALS UNIT - *Phase III Randomized Study of TAX/CBDC vs CBDCA or CAP (CTX/DOX/CCDP) for Advanced Ovarian Cancer*, MRC-ICON3, Clinical trial.
- KJAER SK, MELLEKJAER L, BRINTON LA - *Tubal sterilization and risk of ovarian, endometrial and cervical cancer: a Danish population-based follow-up study of more than 65000 sterilized women*, Int J Epidemiol, 2004, 33:596-602.
- KOLOMAINEN DF, A'HERN R, COXON FY - *Can patients with relapsed, previously untreated, stage I epithelial ovarian cancer be successfully treated with salvage therapy?* J Clin Oncol, 2003, 21:3113-3118.
- MARKMAN M, BUNDY BN, ALBERTS DS - *Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group*, J Clin Oncol, 2001, 19:1001-1007.
- MARKMAN M, LIU PY, WILCZYNSKI S - *Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial*, J Clin Oncol, 2003, 21:2460-2465.
- MCGUIRE WP, GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP - *Phase III Comparison of CACP/CTX vs CACP/TAX in Patients with Suboptimal Stage III and Stage IV Epithelial Ovarian Carcinoma*, GOG-111, Clinical trial.
- MUGGIA FM, BRALY PS, BRADY MF - *Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study*, J Clin Oncol, 2000, 18:106-115.
- MUGGIA FM, GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP - *Phase III Randomized Study of CDDP vs TAX vs CDDP/TAX in Patients with Suboptimal Stage III/IV Ovarian Epithelial Carcinoma*, GOG-132, Clinical trial.
- Ovary, in: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed, New York, Springer, 2002, 275-284.
- OZOLS RF, BUNDY BN, GREER BE - *Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*, J Clin Oncol, 2003, 21:3194-3200.
- OZOLS RF - *Maintenance therapy in advanced ovarian cancer: progression-free survival and clinical benefit*, J Clin Oncol, 2003, 21:2451-2453.
- PARMAR MK, LEDERMANN JA, COLOMBO N - *Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial*, Lancet, 2003, 361:2099-2106.
- PECORELLI SL, EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER - *Phase III Randomized Study of TAX/CDDP vs CTX/CDDP in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer*, EORTC-55931, Clinical trial.
- PICCART MJ, BERTELSEN K, JAMES K - *Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results*, J Natl Cancer Inst, 2000, 92:699-708.
- RIHAN T, NILSSON S, PERSSON IR - *Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies*, Acta Obstet Gynecol Scand, 2004, 83:783-795.
- STIFF PJ, VEUM-STONE J, LAZARUS HM - *High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for ovarian cancer: an autologous blood and marrow transplant registry report*, Ann Intern Med, 2000, 133:504-515.
- THE INTERNATIONAL COLLABORATIVE OVARIAN NEOPLASM GROUP - *Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial*, Lancet, 2002, 360:505-515.
- THIGPEN T - *Maybe more is better*, J Clin Oncol, 2003, 21:2454-2456.
- TRIMBOS JB, PARMAR M, VERGOTE I - *International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma*, J Natl Cancer Inst, 2003, 95:105-112.
- TRIMBOS JB, VERGOTE I, BOLIS G - *Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial*, J Natl Cancer Inst, 2003, 95:113-125.
- VASEY PA, JAYSON GC, GORDON A - *Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma*, J Natl Cancer Inst, 2004, 96:1682-1691.
- VASEY PA, McMAHON L, PAUL J - *A phase II trial of capecitabine (Xeloda) in recurrent ovarian cancer*, Br J Cancer, 2003, 89:1843-1848.
- YOUNG RC - *Early-stage ovarian cancer: to treat or not to treat*, J Natl Cancer Inst, 2003, 95:94-95.

Ischemia miocardică – fiziopatologie, consecințe metabolice, hemodinamice și efectele asupra undei T

M. Drăgan

Fenomenul fundamental al ischemiei miocardice îl reprezintă dezechilibrul dintre fluxul coronarian și cerințele miocardului, cu modificări metabolice (aprovizionare inadecvată cu oxigen, glicoliză anaerobă, lipsa îndepărtării metabolitelor, acidoză și redistribuția ionilor - acumularea de Ca^{++} , pierderea de K^+) și energetice (consum excesiv din rezerve - fosfații macroergici).

În funcție de durata ischemiei apar modificări de cinetică și de funcție miocardică (reducerea complianței diastolice, manifestată clinic prin insuficiență cardiacă până la șoc cardiogen), secundate de modificări electrocardiografice ale morfologiei fazei terminale și ale complexului QRS (ischemia - modificări ale undei T, leziunea - modificări ale segmentului ST, necroza - apariția undei Q patologice) și favorizarea aritmogenezei. Ischemia electrocardiografică, rezultată prin alterarea procesului normal de repolarizare miocardică, se traduce prin modificarea atât a aspectului, cât și a polarității undei T, care devine amplă, ascuțită, simetrică, negativă în ischemia subepicardică și pozitivă în ischemia subendocardică.

Restaurarea fluxului arterial este grevată de riscul apariției de injurii de reperfuzie sub cele patru forme distincte: miocardul siderat, disfuncția microvasculară, aritmiile de reperfuzie și injuria de reperfuzie letală, a cărei amploare poate fi redusă de coexistența fenomenului de precondiționare ischemică tardivă sau întârziată.

Cuvinte cheie: cascada ischemică, miocard viabil, disfuncție sistolică și diastolică, injuria de reperfuzie

The basic phenomenon in myocardial ischemia is represented by an imbalance occurred between the coronary blood flow and the myocardium requirements, followed by metabolic changes (oxygen deprivation, glycolysis, reduced washout of metabolites, tissue acidosis and ionic redistribution - calcium overload, potassium loss) and changes in the energy producing system (excessive consumption of reserves - high-energy phosphate compounds).

Depending on the length of ischemia, different impairments of myocardial contractility and tension may appear (reduced ventricular end-diastolic pressure and volume, clinically manifested by congestive heart failure to cardiac arrest), followed by electrocardiographic signs: morphological changes of the ending phase and of the QRS complex (ischemia - T wave changes, lesion - ST segment changes, necrosis - pathologic Q wave) and favouring arrhythmias.

Electrocardiographic ischemia resulting from the alteration of the normal myocardial repolarization process is illustrated by changes in both aspect and polarity of T wave, which becomes ample, pointed, symmetrical, negative in subepicardial ischemia and positive in subendocardial ischemia.

The restoration of coronary blood flow may come at a cost due to the reperfusion injury in four distinct types: stunned myocardium, microvascular stunning, reperfusion arrhythmias and lethal reperfusion injury; its scope may be reduced by the coexistence of the belated ischemic preconditioning phenomenon.

Key words: ischemic cascade, viable myocardium, systolic and diastolic dysfunction, reperfusion injury

Fenomenul fundamental al ischemiei miocardice îl reprezintă dezechilibrul dintre fluxul coronar și nevoile metabolice ale miocardului, în cadrul căruia factorii care țin de flux - organici sau/și funcționali, joacă un rol esențial.

Studiile experimentale și la om, în timpul accesului anginos, al angioplastiei, al ligaturii coronare tranzitorii, au demonstrat faptul că ischemia coronară acută (de maxim 10-15 minute) produce o succesiune

de perturbări miocardice, denumite foarte sugestiv "cascadă ischemică".

Fenomenele se produc în succesiune, în secunde, și sunt similare atât în ischemia experimentală cât și în angina pectorală (Figura 1). Succesiunea fenomenelor la nivelul zonei ischemice (regional) este:

- a) reducerea relaxării sau descreșterea complianței;
- b) anomalii de contracție;
- c) creșterea presiunii de umplere;
- d) modificări electrocardiografice (ECG);
- e) angină (durere).

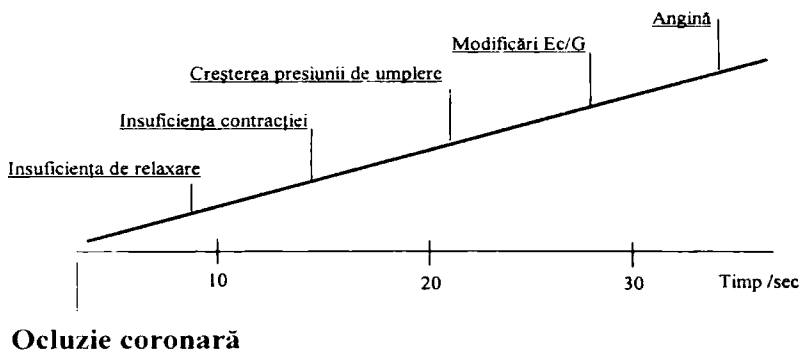


Figura 1. Cascada ischemică (după Sigwert și colab.)³⁵

Modificările produse de ischemia mai severă, dar încă reversibilă, ce afectează atât repolarizarea cât și depolarizarea tardivă (segmentul ST) sunt urmarea alterării fazelor 2 și 3 ale potențialelor de membrană. Au fost propuse două concepte pentru a explica modificarea segmentului ST. Primul se referă la reducerea sau pierderea potențialului de repaus local, producându-se un curent de leziune diastolic. Al doilea concept presupune un curent fără opoziție care curge din direcția ariei lezate în timpul segmentului ST izoelectric, producându-se un *curent sistolic de leziune* (depolarizare sistolică întârziată)¹. Aceste fenomene nu pot fi diferențiate pe ECG obișnuită (care folosește curent alternativ), dar pot fi înregistrate experimental dacă se folosește echipament de curent continuu.

Conceptul *curentului de leziune diastolic* (depolarizare parțială de repaus) susține că injuria locală face ca celulele să nu-și poată menține polaritatea de repaus, astfel încât în diastolă au suprafața mai electronegativă decât cele normale, și în diastolă este asociată cu un flux de curent din zona afectată (electronegativă) spre zona neafectată (electropozitivă). Ca rezultat, dacă zona lezată este subepicardică, electrodul direct va înregistra în diastolă un vector care se îndepărtează, deci negativ și segmentul ST este subdenivelat. În electrocardiografia clinică, de curent alternativ, segmentul diastolic TQ este considerat linia izoelectrică de referință, astfel încât, prin subdenivelarea acestuia întreg traseul va fi deplasat în sus, și vom înregistra o supradenivelare a segmentului ST, care este semnul clasic al leziunii subepicardice. Totuși, în ECG experimentală de curent continuu se înregistrează efectiv subdenivelare de segment TQ față de linia izoelectrică inițială.

Conceptul *curentului sistolic de leziune* consideră că fenomenul electric principal în cazul leziunii are loc totuși în sistolă. Pentru explicarea lui au fost formulate două ipoteze:

- una susține că zona lezată se depolarizează cu întârziere;
- cealaltă, că depolarizarea se face la timp, dar zona lezată se repolarizează mai precoce.

Pentru ambele ipoteze, în sistolă zona lezată are suprafața mai electropozitivă în timp ce miocardul sănătos este electronegativ; rezultă un flux de curent orientat dinspre zona mai negativă (normală), spre zona mai pozitivă (lezată), astfel că în cazul leziunii subepicardice, de exemplu, electrodul explorator va înregistra un vector care se apropie de el, deci pozitiv, și pe ECG se va înscrie o supradenivelare de segment ST reală. Dacă este lezată o arie subendocardică, direcția vectorului, pentru toate ipotezele, se va inversa și se va înregistra o subdenivelare de segment ST.

Studiile experimentale au arătat că într-o leziune coexistă atât curentul de leziune sistolic cât și cel diastolic, deși sunt mai multe argumente în favoarea curentului de leziune diastolic, care pare a avea rolul predominant.³⁵

Consecințele electrice ale ischemiei miocardice succed fenomenelor mecanice și sunt de două tipuri – *modificări morfologice ale fazei terminale și ale complexului QRS și favorizarea aritmogenezei*.

Din punct de vedere fiziopatologic ischemia miocardică consecutivă dezechilibrului între cererea și aportul de oxigen într-o anumită zonă miocardică are impact asupra metabolismului energetic și implicit asupra permeabilității membranei celulare, cu repercusiuni asupra nivelurilor ionice și asupra schimburilor acestora între exteriorul și interiorul celulei, atât în stare de repaus (polarizare), cât și în activitate (depolarizare, repolarizare).

Modificările fiziopatologice elementare ale ischemiei miocardice sunt:

- scăderea potențialului membranar de repaus;
- scăderea pantei fazei 0 a depolarizării;
- scurtarea fazei 2 a depolarizării;
- alungirea cu scăderea pantei fazei 3;
- creșterea fazei 4 în celulele Purkinje.

Consecințele obstrucției coronariene asupra metabolismului miocardic:

Ocluzia acută a unei artere coronare determină, în primul rând, modificări severe metabolice și energetice ce se instalează în primul minut de la ocluzie. Astfel, metabolismul energetic virează de la forma aerobă sau

mitocondrială la glicoliza anaerobă în numai 8 secunde de la debutul ischemiei.³² Simultan crește necesarul energetic al miocitelor, care nu poate să fie satisfăcut de producția din metabolismul anaerob și, în consecință, se consumă excesiv din rezervele energetice celulare aflate sub formă de fosfați macroergici. Creatin fosfatul (CK), care este cea mai importantă formă de rezervă energetică, scade foarte repede, iar concomitent scade și producția de adenosin trifosfat (ATP); în schimb, adenosin difosfatul (ADP) începe să se acumuleze pentru că, pe de o parte, sub acțiunea ATP-azelor acumulate intracelular crește producția prin degradarea ATP-ului, iar pe de altă parte, nu se mai poate refofosforila din cauza acidozei. Paralel se acumulează intracelular și alți produși ai metabolismului anaerob: glucozo-1-fosfat, glucozo-6-fosfat, alfa-glicerolfosfat, lactat și hidrogen ionic. Astfel, după maxim 10 minute de ischemie, pH-ul intracelular scade către 5,8 (acidoză lactică) și apare o încălzare intracelulară osmotice activă, cu edem celular și mitocondrial secundar.^{20,31,35}

Intracelular se acumulează și adenosin monofosfatul (AMP) care este degradat la adenosină ce va difuza în spațiul extracelular, unde va fi parțial metabolizată rezultând inozină și hipoxantină. Astfel, pe de o parte se reduce rapid și sever rezerva energetică intracelulară (până chiar la 30-40% din nivelul inițial dacă ischemia durează peste 20 minute, ca în IMA), iar pe de altă parte, adenosina și metaboliții săi acumulați extracelular activează receptorii de pe suprafața miocitelor, stimulând diverse sisteme ionice membranare și intracelulare.¹¹

Rolul calciului în modificările ischemice. Injuria miocardică indusă de ischemia consecutivă obstrucției coronariene acute este asociată cu detectarea la microscopul electronic a complexelor intratisulare de calciu. După cum s-a menționat anterior, ischemia - indiferent de cauză - se caracterizează prin reducerea depozitelor miocardice de ATP care interferă cu schimbul Na^+ - K^+ transsarcolemal, care la rândul său crește concentrația Na^+ intracelular, crescând Ca^{++} intracelular prin amplificarea schimbului Na^+ - Ca^{++} . Reducerea depozitelor de ATP determină și reducerea captării de Ca^{++} de către rețiculul sarcoplasmic și reduce extragerea Ca^{++} de la nivelul celulelor. Rezultă o creștere a concentrației Ca^{++} intracelular, care determină supraîncărcarea mitocondriilor cu Ca^{++} , scăzând suplimentar producția de ATP. Activarea ATP-azelor intracelulare ale Ca^{++} crește utilizarea ATP și activează fosforilazele sarcolemale, care eliberează produși de degradare ai fosfolipidelor membranare cu proprietăți ce afectează integritatea membranei celulare.^{15,20,19}

Concomitent, în spațiul extracelular se acumulează alături de adenosină și alte substanțe ca bradikina, norepinefrina, angiotensina, opioizi³, care devin foarte active pe receptorii miocitari deja activați de adenosină și metaboliții săi.

Acumularea de Ca^{++} și acidoza reduc conductanța la nivelul joncțiunilor strânse, favorizând decuplarea

miocitelor edemate, care nu se mai contractă și nu se mai relaxează normal. Vor apărea modificări de cinetică și de funcție miocardică, precum și modificări electrocardiografice.^{34,35,40}

Din punct de vedere *electrofiziologic*, după instalarea ischemiei prin întreruperea fluxului coronar, se poate observa în câteva minute o întârziere a conducerii și apariția blocurilor, chiar în ritm sinus. Apar complexe ventriculare premature și tahicardia ventriculară printr-un mecanism de reintrare "intramurală" sau prin alte mecanisme - automatism anormal datorită potențialelor mai puțin negative, activitate declanșată prin post-depolarizare precoce sau întârziată. Modificările electrofiziologice induse de perioadele scurte de ischemie sunt total reversibile.^{34,40}

În cazurile experimentale, la câteva secunde după instalarea ischemiei miocardice asistăm la o reducere a potențialului de repaus, a amplitudinii potențialului de acțiune și a duratei acestuia. Excitabilitatea scade până la apariția unui bloc. Faza refractară depășește durata potențialului de acțiune, refacerea canalelor de Na^+ din starea de inactivitate este întârziată.^{35,37}

Cea mai importantă determinantă a modificărilor electrice în primele faze ale ischemiei este o pierdere de K^+ care se acumulează în exteriorul celulelor^{6,35}, prin intervenția mai multor mecanisme: - inhibiția moderată a pompei Na^+ - K^+ ; - reducerea osmotică a spațiului extracelular; - creșterea netă a efluxului unidirecțional al K^+ prin deschiderea canalelor potasice dependente de ATP o dată cu scăderea acestuia.

Acidoza, prin stimularea metabolismului anaerob, duce la redistribuția anionilor, care se mișcă liber ca urmare a depolarizării, și la o redistribuție secundară a cationilor și pare să fie cauza primară care duce la pierderea de K^+ în ischemiile acute; de asemenea, provoacă încetinirea conducerii prin inactivarea canalelor rapide de Na^+ și influențarea pierderilor de K^+ din celulă.^{5,37}

Dacă ischemia are durată scurtă (câteva minute), toate aceste modificări au potențial de reversibilitate (viabilitatea tisulară poate fi încă menținută prin reperfuzie), depozitele de ATP sunt de obicei mai mari de 60% din cele uzuale, iar microscopia electronică poate evidenția doar pierderea de glicogen, formarea de grămezi de cromatină nucleară, edem intermiofibrilar și mitocondrial, fără afectare sarcolemală sau acumulare de corpi denși amorfi în mitocondrii.^{11,15,24}

miocardul viabil este un miocard fără contracție, dar cu preservarea integrității celulare, aflat într-o stare metabolică specială indusă de ischemia severă, cu reversibilitatea completă a funcției la reluarea și/sau persistența fluxului.

miocardul viabil include miocardul siderat și hibernant și este prezent în 25-80% din segmentele disfuncționale postischemice la pacienții cu IMA.

siderarea și hibernarea miocardică se pot succeda sau pot coexista: o tromboliză eficientă urmată de siderare poate lăsa în loc o stenoză reziduală responsabilă de hibernare. Ocluzia temporară urmată

Tabelul I. Caracteristici definitorii pentru miocardul ischemic, hibernant și siderat.¹⁶

Parametru	Miocard ischemic	Miocard hibernant	Miocard siderat
Funcție	Reducă	Absentă/ Redusă	Absentă/ Redusă
Flux coronarian	Redus sever	Redus	Normal/crescut
Metabolism energetic	Redus, progresiv instabil	Redus, în echilibru	Normal
Durată	Minute-ore	Zile-luni	Ore-zile
Evoluție	Necroză în caz de persistență	Recuperare la revascularizare	Recuperare totală
Mecanism molecular posibil	Glicoliză insuficientă	Glicoliză la limită	Supraîncărcare tranzitorie cu Ca ⁺⁺ în reperfuzie

Tabelul II. Cauze potențiale de ireversibilitate.¹⁶

Depleția fosfaților cu energie crescută/oprirea glicolizei anaerobe	Alterarea funcției mitocondriale
Catabolism fără resinteza macromoleculor	Activarea ATP-azelor
Reducerea gradientilor transsarcolemali ai Na ⁺ și K ⁺	Acumulare de cataboliți (lactat, H ⁺ , derivați ai acizilor grași, radicali liberi, amoniu, fosfat anorganic, etc.)
Edem celular	Denaturarea enzimelor
Activarea fosfolipazelor/proteazelor	Afectarea membranei
Supraîncărcarea cu calciu	Cresterea osmolarității moleculare

de deschiderea unei artere stenozate poate provoca o siderare într-un teritoriu hibernant.

miocardul siderat și hibernant nu trebuie stimulat pe perioade lungi cu mimetice deoarece există riscul apoptozei. Totuși, temporar contractilitatea miocardică poate fi indusă farmacologic cu doze mici de Dobutamină.³⁰

Detectarea miocardului viabil realizată prin ecocardiografia de stres cu Dobutamină (doze mici)¹⁶, Doppler tisular^{27,36,38}, scintigrafie cu Tc99-sestamibi și PET.^{17,18,19,25}

Tabelul I prezintă caracterele definitorii pentru cele două forme particulare de miocard descrise mai sus și ale miocardului ischemic.

Dacă durata ischemiei este mai mare²⁸, apar leziuni ireversibile, cu necroză miocitară în teritoriul tributar coronarei respective, dar și cu suferința ischemică a miocardului din vecinătate supus unui risc crescut („miocard la risc”).^{11,23}

Tabelul II evidențiază cauzele potențiale de ireversibilitate.

Consecințele obstrucției coronariene asupra hemodinamicii

Deoarece cordul nu are practic depozite de oxigen, în câteva secunde de la instalarea ocluziei coronariene se produce un consum energetic relativ mare, rezultând o reducere rapidă, brutală a presiunii miocardice a oxigenului și pierderea contractilității.

Hipoxia poate produce o reducere a contractilității care nu se însoțește în stadiile inițiale de modificări ale mișcărilor Ca⁺⁺, ci doar de o acumulare a piruvatului, care poate avea un efect inhibitor asupra formării punților acto-miozinice. Ulterior, amplitudinea acestor mișcări poate crește, apare acidoza, iar sensibilitatea miofilamentelor la Ca⁺⁺ se reduce.

Ischemia se produce atunci când există o reducere a fluxului coronarian, ce are drept urmare o aprovizionare cu oxigen inadecvată cerințelor miocardice. Ea se însoțește de două categorii de modificări metabolice, unele produse de scăderea oxigenării, altele datorate lipsei îndepărtării metaboliților. Acestea vor influența nu numai funcția contractilă, ci și automatismul miocardic.³⁵

Secvențial se produc patru tipuri de contracție anormală¹⁵:

- dissincronism (disociație în timp între contracția unui segment față de segmentele adiacente);
- hipokinezie (reducerea ratei de contracție);
- akinezie (absența contracției);
- diskinezie (contracție paradoxală în sistolă).

O dată cu disfuncția segmentelor infarctizate se produce hiperkinezia miocardului indemn. Hiperkinezia inițială a zonelor neinfarctizate este rezultatul mecanismelor de compensare în faza acută (creșterea activității sistemului nervos simpatic și mecanismul Frank-Starling). În parte ea este inefficientă, deoarece contracția segmentelor neinfarctizate determină diskinezia zonei infarctizate. La pacienții cu IMA se poate produce și o reducere a funcției contractile a zonelor neinfarctizate, care rezultă din obstrucția preexistentă la nivelul unei artere coronare care perfuzează o regiune miocardică neinfarctizată și pierderea colateralelor de la nivelul vasului ocluzionat în momentul infarctului. În schimb, prezența circulației colaterale înainte de IMA poate ajuta la păstrarea funcției sistolice în aria de distribuție a arterei ocluzionate și îmbunătățirea fracției de ejecție imediat după infarct.^{15,26}

Cea mai precoce modificare este reducerea complianței diastolice ce poate fi observată în infarctele care cuprind doar 8% din masa ventriculului stâng (la

examinarea ventriculografică). Când segmentele cu contracție anormală depășesc 15%, fracția de ejeție poate fi redusă și se produce creșterea presiunii și a volumului telediastolic. Riscul de apariție a simptomelor și semnelor de insuficiență ventriculară stângă crește proporțional cu creșterea zonelor cu cinetică anormală a pereților ventriculari.^{15,33}

Insuficiența cardiacă apare atunci când zonele cu contracție anormală depășesc 25% din miocardul ventriculului stâng, iar șocul cardiogen se produce când se pierde peste 40% din acesta (Rackley și colab.). Dacă nu se produce extensia infarctului, în timpul fazei de vindecare apare o îmbunătățire a contracției prin recuperarea funcției afectată inițial reversibil – miocardul siderat.^{15,23}

În concluzie, modificările fiziopatologice care definesc IMA sunt:

- o modificare a reacțiilor vasomotorii dependente de endoteliu, a cărei importanță este condiționată de nivelul de colesterol, de fumat și de severitatea leziunilor aterosclerotice;
- o fragilizare a plăcii de aterom, prin încărcarea cu lipoproteine, LDL oxidat, celule inflamatorii;
- o activare a etapelor inițiale de coagulare, devenite explozive prin disfuncția endotelială în timpul ruperii plăcilor și
- un defect al fibrinolizei fiziologice, care nu poate să oprească apariția trombului.
- ocluzia coronariană determină diminuarea contractilității miocardice și creșterea volumului telesistol (disfuncție sistolică); în plus, este afectată complianța ventriculară, cu deplasarea spre stânga a curbei diastolice presiune-volum (disfuncție diastolică); asocierea lor determină o creștere a presiunii de umplere ventriculară, cu apariția simptomelor de insuficiență ventriculară stângă.
- obstrucția coronariană asociază forme „particulare” de miocard: ischemic, necrozat, reperfuzat, siderat, hibernant, preconditionat și remodelat.

Efectele ischemiei asupra undei T

În funcție de gravitatea hipoxiei, în mod tradițional electrocardiograma înregistrează trei tipuri de modificări: *ischemia electrică* (modificări ale undei T), *leziunea electrică* (modificări ale segmentului ST), *necroza electrică* (apariția undei Q patologice). În practică se întâlnesc excepții de la această diferențiere tranșantă, de exemplu, unda T inversată poate fi un semn al unei necroze miocardice mai vechi, sau unda Q tranzitorie se poate întâlni în ischemia de tip Prinzmetal, în care nu se produce necroza.

Ischemia este expresia unei hipoxii moderate și alterează numai procesul repolarizării rapide, depolarizarea desfășurându-se normal (repolarizarea este dependentă de desfășurarea normală a metabolismului aerob), cu afectarea inițială a regiunii subendocardice și modificarea în principal a formei ST-T; întârzierea repolarizării miocardului ischemic face ca între acest teritoriu (ce se menține electronegativ -

încă depolarizat) și teritoriile vecine normale (devenite electropozitive prin repolarizare), să se creeze diferențe de potențial orientate dinspre zona ischemică către teritoriile indemne din jur. Astfel, local se crează o nouă componentă a proceselor de repolarizare - vectorul de ischemie. Orientarea acestui vector în raport cu peretele ventricular este dependentă de localizarea subendocardică sau subepicardică a teritoriului ischemiat. În cazul ischemiei subepicardice vectorul este orientat de la epicard către endocard, deci către centrul electric al cordului. De aceea, electrodul situat exact în fața zonei de ischemie va înregistra o undă T pozitivă în cazul ischemiei subendocardice și invers în cazul ischemiei subepicardice. Prezența acestei componente vectoriale patologice are consecințe importante asupra întregii repolarizări ventriculare. Vectorul de ischemie se sumează cu componenta vectorială normală a repolarizării țesuturilor miocardice vecine, rezultatul fiind deviația uneori marcată a $\hat{A}_T$.

Ischemia se traduce pe electrocardiogramă nu numai prin modificarea polarității, ci și prin modificarea aspectului undei T, care devine simetrică.

Există și cazuri în care ischemia, deși gravă, nu se traduce prin modificări evidente electrocardiografice. Ischemia difuză creează în teritoriile subendocardice și subepicardice vectori patologici, dar de sens opus, care prin însumare se anulează; în aceste cazuri unda T are o polaritate nemodificată, $\hat{A}_T$ depinzând de sensul repolarizării teritoriilor vecine indemne. Această stare poate fi decelată cu totul întâmplător, o dată cu apariția extrasistolelor (de orice tip); postextrasistolice unda T a primei activări sinusale se inversează, trădând prezența ischemiei subepicardice; rezultă ceea ce se numește „*efectul postextrasistol*”.¹⁰

Ischemia electrocardiografică se recunoaște din modificările undei T, rezultate prin alterarea procesului normal de repolarizare miocardică.

Repolarizarea normală (unda T) are același sens cu depolarizarea (QRS), de aceea o undă T negativă ce succede unui complex QRS predominant negativ nu va fi interpretată ca un semn de ischemie.

Comparativ cu repolarizarea ventriculară, repolarizarea atrială nu se poate evidenția prin înregistrările electrocardiografice convenționale din cauza voltajului scăzut, în plus fiind mascată de complexul QRS (depolarizarea ventriculară).

În cazul *ischemiei subepicardice* repolarizarea își schimbă sensul normal de la epicard la endocard datorită depolarizării întârziate în zona ischemiată, astfel încât sensul repolarizării va fi același cu al depolarizării (endocard-epicard) și, în consecință, repolarizarea își va schimba sensul, rezultând apariția unor unde T negative, simetrice și ascuțite în derivațiile directe. Ca regulă generală, severitatea ischemiei este direct proporțională cu amplitudinea acestor unde T și cu numărul derivațiilor electrocardiografice în care ele se înregistrează.

În derivațiile indirecte se vor înregistra, neobligatoriu, unde T înalte, pozitive, simetrice și

ascuțite, iar în derivațiile indifferente nu există modificări ale undelor T.

Criteriile ECG pentru ischemia subepicardică sunt: modificarea de formă și sens a unei T și alungirea intervalului QT (datorită inițierii întâziate a repolarizării).

În *ischemia subendocardică* sensul repolarizării rămâne cel normal de la epicard la endocard, polaritatea unei T nefiind modificată. Dar datorită repolarizării lente a zonei ischemiate undele T în derivațiile directe vor fi înalte, simetrice și ascuțite, amplitudinea lor depășind 25% din R-ul însoțitor. Datorită amplitudinii reduse a vectorilor de repolarizare subendocardică, ischemia subendocardică nu va avea expresie electrică în derivațiile indirecte (nu apar unde T negative, simetrice, ascuțite) și, bineînțeles, nici în cele indifferente.

De astfel, ischemia subendocardică este rar întâlnită (stadiul supraacut al IMA), în restul situațiilor ea fiind asociată fie cu leziunea subendocardică (prin subdenivelarea segmentului ST tracționează în jos unda T, reducându-i amplitudinea până la valori normale), fie cu ischemia subepicardică (negativarea unei T).

Ca regulă generală prezența unor unde T negative, simetrice și ascuțite în anumite derivații electrocardiografice semnifică o ischemie subepicardică înregistrată direct; prezența undelor T pozitive, înalte, simetrice și ascuțite în anumite derivații electrocardiografice are semnificația unei ischemii subendocardice în teritoriul respectiv dacă în derivațiile opuse nu se înregistrează unde T negative și prezintă o imagine indirectă dacă în derivațiile opuse se înregistrează unde T negative, simetrice și ascuțite.

În *insuficiența coronariană cronică* unda T poate prezenta multiple modificări:

- cel mai adesea T este mai mic sau chiar plat;
- alteori T este difazic (cu negativitate preterminală), uneori formând, împreună cu ST denivelat, un aspect angulat "în treaptă";
- T poate fi negativ sau plat-negativ (ca o negativitate terminală);
- T poate fi pozitiv înalt, ascuțit (ca o imagine inversă de ischemie sau de "T coronarian");
- T poate fi și amplu negativ, simetric (de tip "coronarian");
- în fine, uneori și în anumite derivații, T poate fi bifid plat.¹²

Prevalența anomaliilor unei T crește cu vârsta de la 7% după 70 ani, la 25% după 80 ani, la 43% la

centenari, în timp ce la autopsie 57% din ultima grupă de vârstă prezintă stenoze coronariene critice cu ECG normal și fără simptome sugestive pentru boala coronariană ischemică.^{1,22}

Fiziopatologia injuriei de reperfuzie

Restaurarea rapidă a fluxului arterial determină modificări variate în funcție de timpul cât a durat ischemia. Astfel, este cunoscut faptul că miocardul poate tolera episoade scurte de ischemie (~10 minute) neasociate cu moarte celulară: reluarea fluxului sangvin este urmată de reversibilitatea completă a modificărilor metabolice și energetice. Dacă însă durata ischemiei severe este mai mare de 15-20 minute, gradul de alterare a cardiomiocitelor crește până la moartea lor, cu decuplarea celulelor lezate de cele normale, predispunând în același timp la riscul de apariție a injuriei de reperfuzie.^{2,11,26,35}

Imediat după restaurarea fluxului arterial apare o hiperemie tisulară reactivă care duce la o creștere a fluxului până la 400-600% față de nivelul bazal și atinge maximum în aproximativ 5 minute de la redeschiderea arterei responsabilă de ischemie. Ulterior fluxul sangvin se reduce treptat, revenind la valoarea bazală în 15-20 minute; apar deja radicalii liberi de oxigen implicați în dezvoltarea injuriei de reperfuzie. Deși se crează condițiile de reconversie a metabolismului energetic către forma aerobă, acest fenomen necesită timp.

Nici revenirea la normal a pompelor ionice intracelulare nu se produce imediat dacă durata ischemiei a fost prelungită.

Toate aceste modificări concură la apariția injuriei de reperfuzie, chiar dacă fluxul a fost reluat, iar modificările ECG au regresat.^{2,11,35}

Sindromul de injurie de reperfuzie îmbracă 4 forme distincte: *miocardul siderat* ("myocardial stunning"), *disfuncția microvasculară reversibilă* ("microvascular stunning"), *aritmii maligne de reperfuzie* și *injuria de reperfuzie letală* (alterare celulară ireversibilă).^{2,20,41}

Miocardul siderat este un miocard viabil salvat prin reperfuzie, cu disfuncție contractilă prelungită post-ischemie, dar cu potențial de reversibilitate în ore sau zile și recuperare funcțională treptată în câteva săptămâni.¹⁵ Poate să apară în diferite circumstanțe experimentale sau clinice (Tabelul III).

Tabelul III. Condiții clinice potențial asociate cu „stunning-ul” miocardic și echivalențele lor experimentale.¹¹

Date experimentale	Condiții clinice
- Ischemie regională	
- Episod ischemic complet reversibil (ocluzie coronariană < 20 minute)	PTCA, angină instabilă, angină variantă
- Episod ischemic parțial reversibil (ocluzie coronariană > 30 minute)	IMA cu reperfuzie precoce
- Ischemia indusă de efort	Ischemie indusă de efort
- Ischemie globală	Chirurgie cardiacă, transplant cardiac
- Cardioplegie	

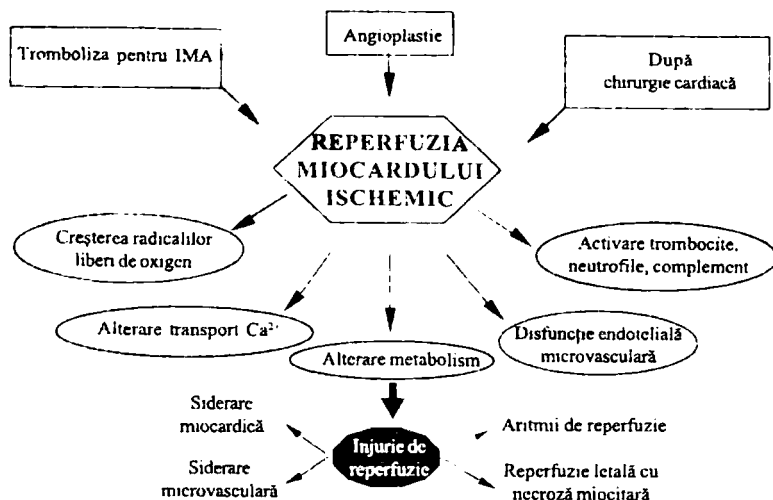


Figura 2. Mecanismele și mediatorii injuriei de reperfuzie.¹¹

Dacă inițial s-a crezut că deprimarea funcției miocardului reperfuzat se datorează reducerii substratului energetic miocitar (ca urmare a "spălării" precursorilor ATP-ului în timpul reperfuziei), ulterior s-a constatat că producția energetică a miocitului nu este alterată, cantitatea de CK fiind chiar crescută. Actualmente se cunoaște că fenomenul de siderare miocardică este determinat de alterarea homeostaziei calciului și a sensibilității aparatului contractil la acțiunea calciului și nu de scăderea rezervei energetice a miocitului.^{11,15}

Prin urmare, fenomenul de siderare miocardică în IMA este consecința ischemiei prelungite și/sau a injuriei de reperfuzie și nu un mecanism de protecție. Amploarea sa poate fi redusă de coexistența fenomenului de *precondiționare ischemică*. Yellon și colab.⁴¹ au atras atenția asupra faptului că nu *precondiționarea clasică*, anterioară infarctului miocardic acut (IMA), protejează miocardul împotriva apariției fenomenului de siderare, ci așa numita *precondiționare tardivă sau întârziată* care apare în faza acută a IMA, atât în timpul ischemiei reversibile, cât și al reperfuziei.^{7,41} Acest tip special de *precondiționare*, concretizat tot în reducerea necesarului energetic al miocitelor, se deosebește de *precondiționarea clasică* provocată de episoade scurte și repetitive de ischemie prin trei caracteristici¹¹:

- se acompaniază de activarea genelor responsabile de sinteza unor noi proteine (superoxid-dismutază și proteine „heat-shock”) și a oxidului nitric, care au rol protector miocardic;

- efectul protector este mai scurt (aproximativ 48 ore), spre deosebire de cel realizat de *precondiționarea clasică*;

- apariția unui efect protector „paradoxal” al RLO în miocardul ischemic/reperfuzat, efect sugerat de lucrările experimentale efectuate recent de grupul lui Pain²⁹ care au arătat că peroxinitriții pot avea un efect protector miocardic prin mecanisme încă necunoscute care implică mitocondria și, mai probabil, ATP-aza mitocondrială.

Deși sunt mai multe mecanisme prin care *precondiționarea tardivă* realizează o protecție miocardică, se pare că rolul central îl are oxidul nitric. S-au adus dovezi experimentale asupra creșterii producției de sintază inductibilă a oxidului nitric (iNOS), eliberată ca răspuns la episoadele repetitive de ischemie și care, la rândul ei, crește sinteza de NO.

Fenomenul de siderare sau șocare microvasculară se referă la anomalii microvasculare secundare reperfuziei, care contribuie la apariția fenomenului de „no-reflow” (unii autori vorbesc chiar de fenomenul de *siderare endotelială*).⁴¹

O altă consecință cu potențial deosebit de sever prin riscul de moarte subită implică o constituie *aritmii de reperfuzie*: extrasistole de diferite tipuri, inclusiv cu fenomen R/T, ritm idioventricular accelerat, tahicardie ventriculară nesuștinută sau susținută și fibrilație ventriculară.⁴ Mecanismele implicate în apariția acestor aritmii sunt variate: stimulare adrenergică, alterări în homeostazia ionică (în special Ca²⁺ și K⁺), creșterea stress-ului oxidativ cu alterarea secundară a structurilor lipidice și proteice din membrana celulară, ce va afecta suplimentar redistribuția Ca²⁺ și pierderea K⁺, cu creșterea potențialului aritmogen.⁶

Injuria letală se traduce prin necroza consecutivă a miocitelor care supraviețuiseră în timpul ischemiei și prin apoptoză^{11,14,39}, care constă în fagocitarea miocitelor de către celulele adiacente, fără reacție inflamatorie, extinzându-se astfel aria de necroză și putând să precipite apariția șocului cardiogen.^{9,11,13,14,21,39}

Toate aceste modificări funcționale sau histologice sunt determinate de aceleași mecanisme (*creșterea radicalilor liberi de oxigen, alterarea transportului Ca²⁺, alterarea metabolismului, activarea neutrofililor, a trombocitelor, a complementului și disfuncția endotelială microvasculară*), cu pondere diferită în apariția unui fenomen sau a altuia (Figura 2).

Cumularea manifestărilor severe ale reperfuziei (necroza miocitară, aritmii ventriculare cu potențial

letal) definesc sindromul malign de reperfuzie care implică un risc vital pentru bolnavul ischemic reperfuzat (care din fericire nu este mare¹¹).

BIBLIOGRAFIE

1. ALICIA KR - *Electrocardiogram in centenarians*, Polish Heart Journal, 2003, 58:4.
2. AMBROSIO G, TRITTO I - *Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications*, Heart J, 1999, 138:69-75.
3. ARNOLD M, KATZ MD - *Post-Tachycardia T-Wave Syndrome*, NEJ of Medicine, 1995, 332:161.
4. BARTOȘ DANIELA - *Moartea subită cardiacă*, Compendiu de boli cardiovasculare, Ed Universitară Carol Davila, București, 2000, 305-312.
5. BECKER CR - *Coronary CT angiography*, Program and abstracts of the 87th Scientific Assembly of the Radiological Society of North America in Radiology, 2001, 221(suppl):63.
6. BENDORF K, THIERFELDER S, DOEPNER B et al - *Role of cardiac K₊ channels during anoxia and ischemia*, News Physiol Sci, 1997, 12:78-83.
7. BOSTAN I, DELEANU D, ZARMA L et al - *Precondiționarea ischemică în timpul angioplastiei coronariene transluminale percutane la pacienții cu cardiopatie ischemică dureroasă*, Rev Rom Cardiol, Vol XIV, 1:57-63.
8. CARR JJ - *Coronary calcium*, Program and abstracts of the 87th Scientific Assembly of the Radiological Society of North America in Radiology, 2001, 221(suppl):63.
9. CHENG W - *Stretch-induced programmed myocyte cell death*, J Clin Invest, 1995, 96:2247-2259.
10. COTOI S, CARAȘCA C, DOBREANU D - *Negative T waves after ventricular premature beats*, Rev Roum Med Int, 1996, 35:128-130.
11. DOROBANȚU MARIA - *Actualități în infarctul miocardic acut*, Ed Academiei Române, București, 2003, 97-105.
12. DUDEA C - *Atlas de electrocardiografie clinică*, Ed Medicală, București, 1988, 77, 104, 217-223, 272-273, 277, 280-281, 290-292.
13. FARF A - *Sudden coronary death: Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction*, Circulation, 1995, 92:1701-1709.
14. GHERASIM L - *Medicină internă*, Vol 2: Boli cardiovasculare și metabolice, Ed Medicală, București, 1996, 561, 566-567, 600, 627.
15. GINGHINĂ CARMEN, MARINESCU MIRELA, DRAGOMIR D - *Îndreptar de diagnostic și tratament în infarctul miocardic acut*, Ed Info Medica, București, 2002, 32-41.
16. GROSS GJ, KERSTEN JR, WARLTIER DC - *Mechanisms of postischemic contractile dysfunction*, Ann Thorac Surg, 1999, 68:1898-1904.
17. HOFER U, OMRAN H, HACKENBROCH M et al - *Evaluation of steady-state free precession sequences (balanced FFE) for high-dose dobutamine stress MR imaging*, Program and abstracts of the 87th Scientific Assembly of the Radiological Society of North America in Radiology, 2001, 221(suppl):86.
18. HUNOLD P, VOGT FM, FREUDENBERG L et al - *Delayed enhancement in the evaluation of myocardial viability by cardiac MRI: comparison with 18FDG-PET*, Program and abstracts of the 87th Scientific Assembly of the Radiological Society of North America in Radiology, 2001, 221(suppl):127.
19. ISHIDA N, SAKOMA H, KITAGAWA K et al - *Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion MR imaging in detecting coronary artery disease: a multicenter study using receiver operating characteristics analysis*, Program and abstracts of the 87th Scientific Assembly of the Radiological Society of North America in Radiology, 2001, 221(suppl):195.
20. JENNINGS RB - *Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications*, Circulation, 2001, 104:2981-2989.
21. KAJSTURA J - *Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats*, Lab Invest, 1996, 74:86-107.
22. 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(14):1357-1364.
23. KIM RJ, FIENO DS, PARRISH TB et al - *Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function*, Circulation, 1999, 100:1992-2002.
24. LIBBY P - *Molecular basis of the acute coronary syndromes*, Circulation 1995, 91:2844-2850.
25. LIPTON MJ, BOGAERT J, BOXT LM et al - *Imaging of ischemic heart disease*, Eur Radiol, 2002, 12(5):1061-1080.
26. MELILLO G - *Intrinsic myocyte dysfunction and tyrosine kinase pathway activation underlie the impaired wall thickening of adjacent regions during postinfarct left ventricular remodeling*, Circulation, 1996; 93:1447-1458.
27. NIEMAN K, OUDKERK M, RENSING BJ et al - *Coronary angiography with multi-slice computed tomography*, Lancet, 2001, 357:599-603.
28. O'ROURKE RA, BRINGAGE BH, FROELICHER VF et al - *American College of Cardiology/American Heart Association consensus document on electron-beam CT for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease*, J Am Coll Cardiol, 2000, 36:326-340.
29. PIZZETTI G, MONTORFANO M, BELOTTI G et al - *Exercise-induced T-wave normalization predicts recovery of regional contractile function after anterior myocardial infarction*, Eur Heart J, 1998, 19(3):420-428.
30. PRZYKLENK K - *Pharmacologic treatment of the stunned myocardium: the concepts and the challenges*, Coron Artery Dis, 2001, 12:363-369.
31. RAO V, IVANOV J, WEISEL RD et al - *Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery*, Ann Thorac Surg, 2001, 71:1925-1930.
32. RAO V, MERANTE F, WEISEL RD et al - *Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from simulated ischemia*, J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 119:1176-1184.
33. ROCCHI G, KASPRZAK JD, GALEMA TW et al - *Usefulness of power Doppler contrast echocardiography to identify reperfusion after acute myocardial infarction*, Am J Cardiol, 2001, 87:278-282.
34. RUBULIS A, JENSEN J, LUNDAHL G et al - *T vector and loop characteristics in coronary artery disease and during acute ischemia*, Heart Rhythm, 2004, 1:317-325.
35. SABĂU M - *Fiziologia inimii*, Editura University Press, Târgu Mureș, 1999, 30,42,65, 126-127.
36. SALUSTRI A, GARYFALLIDIS P, ELHENDY A - *T-wave normalization during dobutamine echocardiography for diagnosis of viable myocardium*, Am J Cardiol, 1995, 75(7):505-507.
37. SHAW R, RUDY Y - *Electrophysiological effects of acute myocardial ischemia - a theoretical study of altered cell excitability and AP duration*, Cardiovasc Res, 1997, 35:256-272.
38. SINGH BK, CHAUDHRY FA - *Echocardiographic assessment of viable myocardium*, Prog Cardiovasc Dis, 2001, 43:351-361.
39. THOMPSON - *Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease*, Science, 1995, 267:1456-1462.
40. WAGNER GS - *Marriot Practical Electrocardiography*, Williams-Wilkins, 2000, 37-45.
41. YELLON DM, BAXTER GF - *Protecting the ischemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: distant dream or near reality?*, Heart, 2000, 83:381-387.

Imunodeficiențele primare în patologia pediatrică

Adrienne Horvath

Imunodeficiențele primare sunt boli ereditare ale sistemului imun, caracterizate clinic prin infecții recurente, susceptibilitate crescută la cancer și boli autoimune. Suspiciunea de imunodeficiență primară se ridică în cazul infecțiilor recurente, severe, cu localizări neobișnuite sau cauzate de germeni oportuniști, în prezența distrofiei, ulcerelor endobucale, candidozei orale peste vârsta de 1 an, a peteșilor, teleangiectaziei, ataxiei. Organizația Mondială a Sănătății recunoaște existența a peste 80 de imunodeficiențe primare. Investigarea imunodeficiențelor necesită laboratoare speciale, bine dotate. Tratamentul include antibioterapie adecvată pentru controlul infecțiilor, administrare de imunoglobuline intravenoase, terapie genetică. Deși imunodeficiențele primare sunt boli rare, medicul pediatru trebuie să le aibă în vedere în unele situații speciale.

Cuvinte cheie: imunodeficiență primară, umorală, celulară, combinată

Primary immunodeficiencies are hereditary diseases of the immune system, characterized by recurrent infections, increased susceptibility to cancer and autoimmune diseases. A primary immunodeficiency is suspected in the presence of recurrent infections, infections with unusual localization or with opportunistic agents, or in the presence of symptoms like dystrophia, mucosal candidosis beyond the age of 1 year, oral ulcers, petechiae, teleangiectasis, ataxia. Investigation of immunodeficiencies needs special laboratories. The World Health Organisation recognises more than 80 primary immunodeficiencies of humoral, cellular or combined type. Treatment includes antibiotics, intravenous immunoglobulins and gene therapy. Though primary immunodeficiencies are rare diseases, the pediatrician has to have them in mind on special occasions.

Key words: humoral, cellular, combined primary immunodeficiencies

Imunodeficiențele primare (IP) sunt boli ereditare cauzate de tulburările determinate genetic în dezvoltarea și maturarea sistemului imun, care clinic se manifestă prin susceptibilitate crescută la infecții severe, potențial fatale, susceptibilitate crescută la cancer și la boli autoimune. Organizația Mondială a Sănătății recunoaște actualmente peste 80 de IP, majoritatea cărora se manifestă în perioada copilăriei; unele pot însă rămâne asimptomatice până la vârsta de adult.¹ Maturarea defectuoasă a limfocitelor B duce la deficiența imunității umorale iar cea a limfocitelor T a imunității celulare. Incidența precisă a imunodeficiențelor primare nu se cunoaște din cauza faptului că diagnosticul lor necesită centre bine dotate iar registrele naționale de imunodeficiențe primare nu există în toate țările. În SUA anual se descoperă 50.000 noi cazuri de imunodeficiențe primare și se crede că există în jur de 500.000 bolnavi cu diferite tipuri de IP.

Imunitatea este o cooperare sincronizată între diferite sisteme de apărare a organismului: barierele muco-tegumentare, componentele celulare și solubile. Sistemul imun are 2 mari componente: imunitatea înăscută (nespecifică) și cea adaptivă (specifică). Imunitatea înăscută implică 3 tipuri celulare: fagocite (neutrofile, eozinofile, macrofage), celule natural killer și celulele prezentatoare de antigen. Mediatorii solubili ai imunității

înăscute sunt dați de proteinele sistemului de complement. Sistemul imun specific include limfocitele B și T, împărțindu-se astfel în imunitate umorală și celulară. Imunitatea celulară mediată de limfocitele T limitează infecțiile intracelulare cu viruși, paraziți și mycobacterii. Răspunsul umoral este mediat de limfocitele B, care prin intermediul imunoglobulinelor apără organismul de patogenii extracelulari și toxine.^{1,3} Există multe interdependențe între cele două sisteme imune, ducând la existența unor imunodeficiențe mixte, unde atât producția de imunoglobuline, cât și imunitatea celulară sunt afectate.

Suspiciunea unei imunodeficiențe se ridică în cazul unei anamneze de:

1. ≥ 8 episoade de infecții otice/an
2. ≥ 2 infecții severe/an
3. ≥ 2 pneumonii/an
4. ≥ 2 infecții în localizări neobișnuite
5. Abcese recurente ale diferitelor organe sau abcese tegumentare adânci
6. Necesitatea antibioterapiei intravenoase pentru tratamentul unei infecții.
7. Infecții cu microorganisme neobișnuite sau oportuniști.
8. Istoric familial de imunodeficiență primară, sau în cazul prezenței semnelor și simptomelor clinice:

1. Distrofie (falimentul creșterii)
2. Absența ganglionilor limfatici sau a amigdalelor
3. Leziuni tegumentare: teleangiectazii, peteșii, dermatomiozită, erupție lupus-like

4. Ataxia (în ataxie- teleangiectazie)
5. Candidoză bucală peste vârsta de un an
6. Ulcere orale

Investigații de laborator în cazul suspiciunii unei imunodeficiențe primare

1. Hemograma completă cu frotiu periferic: poate evidenția trombocitopenie (sub $100.000/\text{mm}^3$), limfopenie (sub $800/\text{mm}^3$) cu scăderea celulelor B, T. Modificările apar în deficitul de celulă B, T și mixtă. În general o hemoleucogramă normală exclude imunodeficiența celulară sau combinată.

2. Testele cutanate de hipersensibilitate întârziată constă în injectarea intradermală unui antigen (Candida sau toxoid tetanic), un test negativ putând arăta un răspuns inadecvat a limfocitelor T (imunodeficiență celulară) sau lipsa expunerii anterioare la antigen.

Tabelul I. Procentajul și vârsta la care debutează diferitele tipuri de imunodeficiență

Imunodeficiența	%	Vârsta la debut
Imunodeficiența umorală	50	> 6 luni
Imunodeficiența celulară și mixtă	30	< 6 luni
Tulburări ale fagocitozei	18	< 5 ani (20-30 ani)
Deficit de complement	2	Orice vârstă

3. Determinarea imunoglobulinelor serice este un screening pentru imunodeficiențele umorale. Un nivel normal al imunoglobulinelor serice nu exclude totdeauna un deficit umoral, de aceea este necesară determinarea subclaselor IgG și a anticorpilor specifici care apar după vaccinare împotriva tetanosului, difteriei, pneumococului.

4. Testul anticorpilor specifici după vaccinare evaluează imunodeficiența umorală prin evidențierea lipsei sau nivelului scăzut al anticorpilor specifici ca răspuns la vaccinare (difterie, tetanos, etc).

5. Nivelul seric al complementului total hemolitic (CH_{50}) evaluează deficiențele sistemului complementului.

6. Testul nitroblue tetrazolium evaluează anomaliile fagocitozei. Celulele normale schimbă culoarea galbenă a colorantului nitroblue tetrazolium în culoarea albastru închis datorită superoxidului generat de arderea oxidativă, neutrofilele bolnavilor cu boala cronică granulomatoasă rămân decolorați.

Algoritmul investigării unui caz suspect a fi imunodeficiență primară e prezentat în figura 1.

Principii de tratament ale bolnavilor cu imunodeficiență primară

Imunoglobuline intravenoase: sunt folosite în imunodeficiențele umorale: agamaglobulinemia X-linkată, imunodeficiența comună variabilă, imunodeficiența combinată severă, sindromul hiper IgM, sindromul Wiskott- Aldrich, deficiențele subclaselor de IgG.

Transplantul de măduvă osoasă: transplantul alogen de măduvă osoasă de la donator HLA identic este indicat în deficiențele imune celulare (sindrom Wiskott- Aldrich, sindrom DiGeorge, imunodeficiența combinată severă) dar poate fi benefică și în boala granulomatoasă cronică.

Terapia genetică se indică la bolnavii cu imunodeficiență primară care nu au donator compatibil de măduvă osoasă, astfel transplantul de măduvă deși indicat, devine impracticabil.²

Antibiotice: infecțiile frecvente din imunodeficiențele primare se tratează cu antibiotice în combinație cu imunoglobuline intravenoase. Profilaxia cu trimetoprim- sulfametoxazol reduce incidența infecțiilor severe cu 50% la bolnavii cu boala granulomatoasă cronică.³

Alte metode de tratament: În deficiențele complementului, profilaxia infecțioasă vizează bacteriile încapsulate cu ajutorul vaccinurilor (vaccin antipneumococic, anti haemophilus influenzae, antimeningococ). Tratamentul cu citokine se poate folosi la bolnavii cu boala granulomatoasă cronică.

Precauții vizând vaccinurile și produsele de sânge

Majoritatea bolnavilor cu imunodeficiență primare nu pot să primească vaccinuri cu agenți patogeni vii atenuați, ca de exemplu vaccin poliomieltic oral viu, vaccin antirujeolic, antivariolos și vaccin Bacille Calmette- Guérin.

Produsele de sânge trebuie să fie iradiate și Cytomegalovirus negative pentru pacienții cu deficit celular pentru prevenirea reacției grea contra gazdă și a infecției. Bolnavii cu deficiență de IgA pot dezvolta reacții alergice severe la produsele din sânge din cauza anticorpilor anti IgA.

Imunodeficiențe primare umorale

În imunodeficiența primară umorală este afectată maturarea limfocitului B și producția de imunoglobuline. Boala se manifestă după vârsta de 6 luni, până la această vârstă imunoglobulinele materne primite transplacentar protejează sugarul de infecțiile severe. Uneori debutul poate fi mai târziu, la vârsta adultă. Predomină infecțiile cu germeni încapsulați: Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Bordetella pertussis. Infecțiile recurente, severe, afectează sistemul respirator (otită medie cronică, sinuzite, bronșite, bronșiectazie, pneumonie), tractul gastrointestinal (gastroenterită bacteriană sau parazitară, mai ales cu Giardia Lamblia), pielea, articulațiile, meningele. În deficiențele pure de celulă B imunitatea celulară rămâne intactă, astfel nu crește incidența infecțiilor virale, fungice și cu mycobacterii. Pot apărea alte semne și simptome ca:

- Sindrom de malabsorbție (sprue- like)
- Anemie pernicioasă
- Artrită oligoarticulară sau monoarticulară sterilă cauzată de Ureaplasma urealyticum
- Boli autoimune și de colagen (artrită reumatoidă, hepatită autoimună, anemie hemolitică, trombocitopenie imună, lupus eritematos diseminat, sindrom Sjogren, fenomen Raynaud, neutropenie).

Formele mai frecvente de deficiență imună umorală

1. **Agamaglobulinemia X- linkată** (Bruton): descrisă prima dată în urmă cu 43 ani, este prototipul

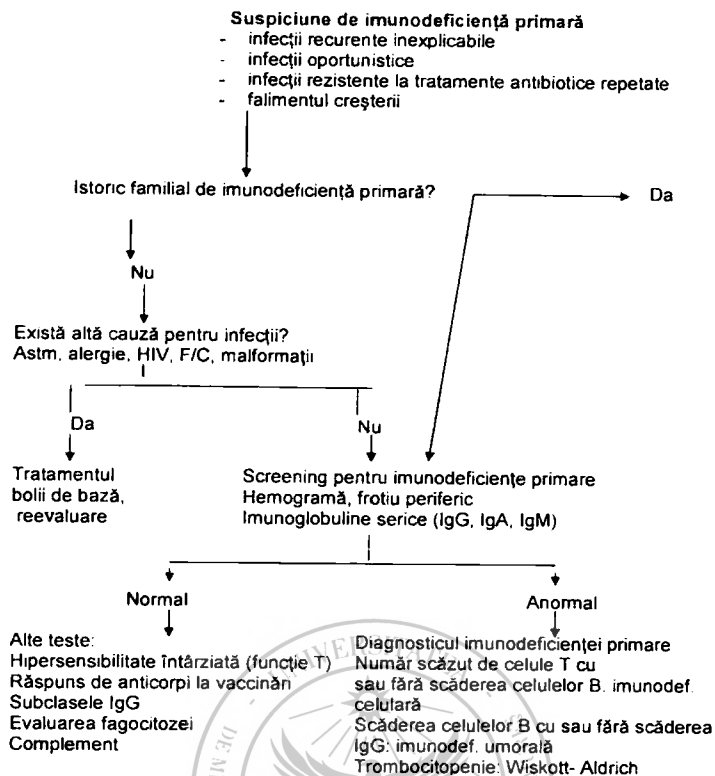


Figura 1. Algoritmul evaluării imunodeficiențelor primare³

deficienței pure de celulă B. Defectul genetic a fost descoperită recent, fiind localizat pe brațul lung al cromosomului X în poziția Xq21.2-22, denumit Btk (Bruton tyrosine kinase) care codifică o moleculă de traducere a semnalului citoplasmatic. Această moleculă este exprimată în celulele B imature, dar nu și în celulele T sau plasmocite. Se crede că ar avea rol în maturarea limfocitului B. De aceea, în lipsa lui limfocitele B precoce se maturează extrem de încet sau deloc, consecința fiind lipsa producerii imunoglobulinelor. Mamele, purtătoare ale genei bolnave duc mai departe boala, care se manifestă numai la băieți. Băieții afectați sunt asimptomatici până la 9- 12 luni, fiind apărați de imunoglobulinele primite transplacentar de la mamă. După această vârstă apar infecțiile recurente cu bacterii încapsulați.

Deși infecțiile reacționează la tratamentul antibiotic, recurențele frecvente produc modificări anatomice la locul infecțiilor ca de exemplu boală obstructivă pulmonară cronică, bronșiectazie, fibroză pulmonară. Infestația cu *Giardia lamblia* duce la diaree cronică, sindrom de malabsorbție cu steatoare și hipoproteinemie secundară. Vaccinarea acestor bolnavi cu vaccin viu poliomieltic poate duce la poliomieltă paralizică și viremie persistentă. Ei sunt susceptibili și la infecții cu enterovirusuri (de obicei un echovirus) asociat cu meningoencefalită cronică și un sindrom asemănător dermatomiozitei. Prezintă artrita oligo sau monoarticulară la nivelul articulațiilor mari care poate

fi de etiologie infecțioasă (*Stafilococ*, etc.) sau sterilă, când se presupune a fi determinată de mycoplasma ureaplasma urealyticum.

Frecvent acești bolnavi prezintă retard în dezvoltarea staturo- ponderală și au o predispoziție crescută la leucemii și limfoame. În mod caracteristic, serul acestor bolnavi conține IgG în cantitate infimă (de obicei sub 100 mg%) și IgM, IgA în cantități nedetectabile. Numărul celulelor B în sânge este scăzut. Imunitatea celulară nu este afectată, numărul limfocitelor T în sânge este normal, care răspund normal la mitogenii specifici și nespecfici. Terapia standard al agamaglobulinemiei X- linkate este substituția cu imunoglobuline intravenoase (în jur de 400 mg/kg) administrate la intervale scurte, de 3- 4 săptămâni. Doza optimă și intervalul de administrare se determină individual, astfel ca pacientul să poată trăi o viață quasi normală iar sechelele (bronșiectazie, fibroză pulmonară, etc.) să fie prevenite.⁴

2. **Sindromul hiper IgM:** începând din anul 1961 s-au descris mai multe cazuri care din punct de vedere clinic erau asemănătoare bolii Bruton, dar în serul bolnavilor pe lângă cantitățile infime de IgG, IgA și IgE s-au găsit nivele ridicate de IgM. 70% se transmite recesiv, X- linkat, transmiterea la restul bolnavilor fiind incertă. Din punct de vedere clinic infecțiile piogene sunt asemănătoare celor din agamaglobulinemia Bruton, dar acești bolnavi sunt susceptibili și la infecții

oportuniste (pneumocystis carinii). Caracteristică este apariția bolilor autoimune care implică elementele celulare ale sângelui: anemia hemolitică, neutropenie recurentă și severă, purpură trombocitopenică. În decada a doua de viață apare plasmocitoza necontrolabilă cu producere de IgM, care invadează unele organe ca tractul gastrointestinal, ficatul și vezica biliară și deși aceste celule proliferate sunt policlonale, infiltratele pot fi atât de extensive încât pot produce decesul. În serul bolnavilor cu hiper IgM X- linkat se găsesc cantități nedetectabile de IgA și IgE și cantități foarte mici (sub 150 mg%) de IgG. Concentrația de IgM este foarte ridicată, frecvent peste 1000 mg%, IgD este de asemenea ridicat. Numărul de limfocite B și T sunt normale în sânge.

Recent s-a clarificat fiziopatogenia sindromului hiper IgM și s-a identificat gena responsabilă. Într-un răspuns imun normal, ordinea de producere a diferitelor tipuri de imunoglobuline este specificată: prima dată se produc IgM și IgD, ulterior apar IgG, urmat de IgA și în final IgE.

Trecerea de la producția unui tip de imunoglobulină la alta se produce cu ajutorul a 2 sisteme de semnal: legarea interleukinei 4 produse de limfocitul T CD4+ de receptorul de interleukină 4 situat pe suprafața limfocitului B și interacțiunea CD40 de pe suprafața limfocitului B cu ligandul CD40 care este situat pe suprafața celulelor T activate.

S-a arătat că în acest deficit imun limfocitele T nu pot sintetiza ligandul CD40, iar gena care codifică sintetizarea CD40 ligand se află pe brațul lung al cromosomului X în regiunea Xq26. Esența bolii este mutația genei care codifică ligandul CD40. Acest sindrom ilustrează importanța contactului fizic între limfocitul B și T prin CD40 și ligandul lui în activarea celulelor B și modificarea tipului de imunoglobulină sintetizată.

3. *Imunodeficiența selectivă de IgA*: poate fi primară, familială dar și secundară. IgA lipsește din serul și secrețiile bolnavului. Majoritatea bolnavilor sunt asimptomatici, unii prezintă infestarea tractului gastrointestinal cu Giardia Lamblia sau mai rar infecții respiratorii recurente. Poate să apară și boala Crohn, colita ulcerosă, artrita reumatoidă, LES, hepatita autoimună, anemia hemolitică, endocrinopatii autoimune. Bolnavii prezintă risc pentru reacții anafilactice la administrarea de produse de sânge prin formarea anticorilor anti IgA de tip IgE.

4. *Deficiența subclasei de imunoglobulină G*: este definită ca scăderea cantității unui subclase de IgG cu mai mult de 2 deviații standard față de normal. Deficiența de IgG1 este rară. Deficiența de IgG2 este caracterizată prin lipsa răspunsului imun față de polizaharide, ducând la infecții sinopulmonare recurente cu bacterii încapsulate, ca Haemophilus influenza și Streptococcus pneumoniae. Deficiența de IgG3 se asociază cu infecții sinopulmonare recurente cauzate de Moraxella catarrhalis.

Deficiența de IgG4 este frecventă, afectează 10-15% din populație. Aceste deficiențe ale subclaselor de IgG nu necesită tratament cu imunoglobuline intravenoase, numai în cazul în care infecțiile nu se

rezolvă cu tratament antibiotic adecvat.

5. *Imunodeficiența comună variabilă*: este un grup heterogen de boli încă neidentificate. Diagnosticul se pune prin excluderea formelor cunoscute de imunodeficiență umorală. Toate formele sunt caracterizate prin producția inadecvată de imunoglobuline. Afectează egal cele două sexe, debutul poate fi în copilărie sau la vârsta de adult. Tabloul clinic este dominat de infecții piogene sinopulmonare recurente. Etiologia infecțiilor sinopulmonare în majoritatea cazurilor este dată de bacteriile încapsulate (S. Pneumoniae, S. Pyogenes, H. Influenzae, B. Pertussis), iar ale simptomele digestive (mai rare) de Giardia lamblia și Campylobacter. În general imunitatea celulară este intactă, totuși s-au descris și forme cu defect celular accentuat, caracterizate prin infecții cu Pneumocystis carinii, fungi, mycobacterii, varicelă, herpes zoster. Acești bolnavi prezintă o predispoziție mult crescută la carcinom gastric (50 x), limfoame (300 x), sindrom de malabsorbție, boli inflamatorii ale intestinelor, boli autoimune (anemie hemolitică, trombocitopenie, neutropenie, anemie pernicioasă). Prezintă frecvent splenomegalie și limfadenopatie difuză. Studiile recente indică o interacțiune defectuoasă între limfocitele T și B care ar duce la lipsa maturării limfocitelor B și eliberarea inadecvată a imunoglobulinelor. În sângele bolnavilor se găsesc un număr normal sau scăzut de limfocite B imature.

Deficiențe celulare T și combinate ale celulelor T și B (imunodeficiența primară celulară și combinată)

Bolnavii cu imunodeficiențe celulare prezintă infecții mai severe și mai frecvente decât cei cu imunodeficiențe umorale. Caracteristica clinică esențială a deficienței mediate celular este susceptibilitatea mare la infecții oportuniste fungice, cu pneumocystis carinii, virusi. Vaccinarea acestor bolnavi cu vaccin viu atenuat, de exp. cu Bacil Calmette-Guerin (BCG) sau antivariolă duce repede la deces.

1. *Sindromul DiGeorge (hipoplazia timică congenitală)*: Acest sindrom rezultă din lipsa dezvoltării normale a arcurilor branhiale 3 și 4 care duce la anomaliile de dezvoltare a vaselor mari, absența timusului și a glandelor paratiroide. Boala nu este ereditară, mai mult se crede că ar fi rezultatul unui accident intrauterin precoce, care acționează înaintea săptămânii a 8- a de gestație. Lipsa timusului este responsabilă de deficitul imun mediat celular. Clinic se caracterizează prin dismorfie facială (hipertelorism, urechi jos implantate, filtru scurt, cheilognatopalatoschisis), hipocalcemie cu manifestare tetanică în perioada neonatală și malformații cardiace (malformațiile arcului aortic, Tetralogie Fallot, etc.). Testele de laborator evidențiază absența reacțiilor de hipersensibilitate întârziată, limfocitele nu răspund in vitro la mitogeni sau antigeni și nu produc limfokine. În ganglionii limfatici lipsesc limfocitele paracorticele. Cariotipul prezintă în 90% a cazurilor microdeleții ale cromosomului 22. Transplantul medular sau transplantul unui timus fetal sunt opțiuni de tratament la bolnavii cu infecții severe și frecvente.

2. **Imunodeficiența combinată severă:** se caracterizează prin depleția severă a celulelor T și B și în consecință, deficiența severă a imunității celulare și umorale. În lipsa tratamentului electiv (transplant medular alogen) duce inevitabil la deces. Există mai multe variante, modul de transmitere poate fi X- linkat și autosomal recesiv.⁵⁶

a. Defectul genetic în forma X- linkată rezultă din mutațiile genei lanțului γ al receptorului interleukina- 2 (IL- 2R) care este situată pe brațul lung al cromosomului X (Xq13). Acest lanț γ se mai găsește în receptorii pentru IL- 4, IL- 7, IL- 11 și IL- 15. Atașarea interleukinei 7 la receptorul IL- 7 este obligatorie pentru maturarea limfocitului T, deci celulele T nu se pot maturiza la acești bolnavi. Fenotipul rezultat va fi T-B+NK-. Această formă este responsabilă de 40% a cazurilor și se caracterizează clinic prin infecții cu debut în prima lună de viață, afectând tractul respirator superior și inferior, tractul gastrointestinal și pielea. Sunt frecvente infecțiile cu *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, viruși ca varicelă- zoster, cytomegalovirus, Epstein- Barr. Forma X- linkată afectează doar băieții.

b. Presupunând că fiecare interleukină se poate atașa la receptorul său, se activează o tirozin- kinază citoplasmatică (JAK3) prin legarea ei la lanțul γ . Gena care codifică JAK3 se găsește pe un autosom și nu pe cromosomul X. Așadar forma autosomal recesivă a imunodeficienței combinate severe este determinată de mutațiile genei JAK3. Fenotipul rezultat este T-B+NK-. Afectează ambele sexe.

c. Deficiența de adenosin deaminaza duce la acumularea intracelulară a adenosinei, deoxyadenosinei trifosfat care au efect limfocitotoxic prin inhibarea sintezei ADN. Afectează atât celulele T cât și B. Fenotipul este T-B-NK-.

d. Disgenezia reticulară este o formă extrem de severă de imunodeficiență combinată caracterizată prin lipsa aproape totală a granulocitelor și a limfocitelor din sângele periferic și măduva osoasă. Acești bolnavi decedează în perioada de nou- născut prin infecții generalizate.

Manifestările clinice ale sindromului de imunodeficiență combinată severă sunt:

•Debutul infecțiilor la vârsta de 0- 3 luni (până la 6 luni)

1.Diaree

2.Infecții pulmonare cronice

3.Candidoză

4.Falimentul creșterii

•Ganglionii limfatici sunt mici sau absenți în ciuda infecțiilor severe

Teste de laborator:

•Hemograma completă arată limfopenie

•Absența umbrei timusului pe radiografia toracică

•Testele cutanate de hipersensibilitate întârziată sunt negative

•Absența celulelor T, a răspunsului la fitohemaglutinină,

absența secreției de limfokină.

•Imunoglobulinele serice sunt scăzute

Tratament: transplant medular efectuat cât mai repede, știind că boala este fatală. Tratament prin terapie genică a fost efectuat cu succes în cazul deficienței de adenosin deaminaza.

3. **Sindromul Wiskott-Aldrich:** este o boală recesivă cu transmitere X- linkată, gena care codifică proteina WAS este situată pe banda Xp11.22- 11.23. Mutația genei duce la comunicare defectuoasă între limfocitele T și B. Triada purpura trombocitopenică cu microtrombocite, eczemă și susceptibilitatea crescută la infecții este caracteristica clasică a bolii. Simptomele debutează în primul an de viață cu infecții respiratorii cu bacterii încapsulați, *pneumocystis carinii*, infecții herpetice, etc. Majoritatea bolnavilor decedează până la vârsta de 11 ani, cei care supraviețuiesc, prezintă risc crescut pentru boli autoimune, cancer (în special limfom non- Hodgkin). În tratamentul bolii transplantul medular este opțiunea ideală, iar la cei care nu pot fi transplantați și prezintă trombocitopenie severă, splenectomia poate fi benefică.

4. **Ataxia- teleangiectazia:** este transmisă autosomal recesiv, baza genetică a bolii este o mutație în gena A- T localizată pe cromosomul 11. Această genă are funcția de a repara rupturile ADN- lui, bolnavii cu ataxie teleangiectazie au o susceptibilitate mare la razele ionizante care produc frecvente rupturi, inversiuni și translocații cromosomiale. Timusul acestor bolnavi este mic, sărac în limfocite, dar și ganglionii limfatici pot avea structură modificată. Clinic se manifestă ca o boală neurologică progresivă debutând în mica copilărie. Ataxia începe în jurul vârstei de 18 luni, urmat de tremor și deteriorarea funcției mentale. Teleangiectazia progresivă, prima dată conjunctivală apoi și tegumentară, apare după vârsta de 5 ani. Deficiența imună duce la infecții respiratorii recidivante și bronșiectazie secundară. Malignitățile limfoide sunt frecvente. Nu există tratament satisfăcător, prognosticul este sever, decesul survine în a doua decadă a vieții, de obicei în malignități limfoide.¹³

BIBLIOGRAFIE

1. BUCKLEY R – *Primary Immunodeficiency Diseases* – in: Middleton E jr, Reed CE, Ellis EF et al: *Allergy: Principles & Practice*, 5th ed, St Louis, 1998, 713- 734.
2. CAVAZZANA-CALVO M, HACEYN-BEY S, DE SAINT BASILE G – *Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease*, Science, 2000, 288:669-672.
3. COOPER MEGAN A, POMMERING THOMAS, KORANYI KATALIN – *Primary Immunodeficiencies*, Am Fam Physician, 2003;68:2001-2011.
4. MAKHOUL ISSAM, BALLIARD JAMES, MAKHOUL HANNAN et al – *Hypogammaglobulinaemia*, www.eMedicine, accesat 01.11.2005.
5. ROSEN FRED S – *Deficiencies in Immunoglobulins and Cell-Mediated Immunity: Deficiencies of Cell-Mediated Immunity*, ACP Medicine Online, 2002, www.medscape.com/viewarticle/526843, accesat 23.06.06
6. ROSEN FRED S, COOPER MAX D, WEDGWOOD RALPH JP – *The Primary Immunodeficiencies*, N Engl J Med, 1995, 7:431- 440.
7. World Health Organisation Scientific Group – *Primary Immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group*, Clin Exp Immunol, 1997, 109, Suppl 1:1-28.

O nouă entitate de patologie interdisciplinară. Partea I.

Gh. Mühlfay¹, Karin Horváth², A. Lupșa³

Asemenea altor domenii și medicina în dezvoltarea ei prezintă o serie de redefiniri în ceea ce privește entitățile patologice, indiferent că este vorba de unele deja bine cunoscute sau de altele recent identificate. Din acest punct de vedere ORL-ul reprezintă un segment cu multiple valențe, a căror legături cu specialitățile învecinate au dus și încă conduc la adoptarea unor inedite entități de graniță cu patologia corespunzătoare extrem de variate.

Baza anatomică, strânsa interrelație funcțională și patologia intrinsecă a teritoriului extremității cefalice impune din ce în ce mai mult adoptarea unor conduite terapeutice în echipe complexe cu colaborări interdisciplinare. Una din aceste categorii moderne de mare actualitate în literatura aferentă este reprezentată de patologia rino-sinuso-orbito-oculară.

Dirjecționarea spre ORL a acestor cazuri are loc datorită posibilităților de rezolvare chirurgicală funcțională și microinvazivă. Odată cu stabilirea de multe ori endoscopică a diagnosticului și modalitățile de tratament radical beneficiază major de pe urma tehnicilor microchirurgicale moderne.

Astfel corelația - sindrom sino-orbital și FESS - a devenit o practică curentă care dincolo de ameliorarea șanselor de vindecare a pacienților, păstrează în ea încă nebanuite posibilități curative de viitor. Este motivul pentru care autorii consideră oportună prezentarea acestor aspecte și pe baza experienței de peste 10 ani.

Cuvinte cheie: sindrom sino-orbital, FESS, aspecte interdisciplinare

Like other fields, also the medicine – in its development – presents many redefinitions about the pathological entities apart from what we speak about some well-known ones or others recently identified. By this point of view, the otorhinolaryngology represents a field with multiple valencies whose relationship with the neighbourhood specialities has still been leading to adopt some new bordered entities with other pathological characteristics extremely variable ones.

The anatomical base, the close functional relationship and the intrinsic pathology of the head demand more and more to adopt some common therapeutical ways in teamwork with interdisciplinary collaborations. One of these modern and actual categories from the literature has been represented by the rhino-sinusal-orbital-ocular pathology. The directing of these cases towards the otorhinolaryngology can take place due to functional and microinvasive surgical possibilities.

The endoscopic diagnosis and mainly the radical treatment benefit from the modern microsurgical methods.

In this way the Sino-orbital Syndrome and FESS relationship has become a current practice giving better chance of recovery of the patients and in the same time holding unbelievable curative possibilities in the future. This is the reason why the authors consider to be oportune presenting these aspects through their more than 10 years experience.

Key words: Sino-orbital syndrome, FESS, interdisciplinary aspects

Medicina contemporană, asemenea celorlalte științe, înregistrează în prezent o serie de consecințe firești ale căutărilor permanente, orientate spre noi delimitări și reasezări în cadrul entităților patologice. Fie că este vorba de unele deja bine cunoscute, fie de altele nou identificate, respectiv pe cale de definire, ele revendică pe seama noilor achiziții, nu numai de investigație dar și de tratament, mai ales chirurgical, reconsiderări de atitudine, apartenență și competență.

Deoarece în spațiul anatomo-funcțional al extremității cefalice asistăm la o serie de afectări, respectiv de coafectări pe seama vecinătăților,

problemele loco-regionale implică de multe ori cel puțin doi și chiar patru chirurghi pentru o rezolvare corectă, completă și profesionistă. Iată de ce, repartizarea sarcinilor, ierarhizarea unor atribuții și armonizarea intervențiilor active, ideal într-o singură operație și cu un grup mixt, reprezintă un deziderat major la ora actuală.

Pe acest făgaș se inscrie conceperea, descrierea și redefinirea categoriilor acestor bolnavi în mod științific, cu scopul asigurării unei asistențe medicale profesioniste, cu maximum de recuperare nu numai estetică, dar mai ales funcțională.

Definiție: stare de coafectare oftalmo-rino-neurologică potențial complicativă (infecțioasă, tumorală, etc.), diagnosticabilă clinico-imagistic și abordabilă FESS sau în echipă complexă.

¹Clinica O.R.L., Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica de Oftalmologie Târgu-Mureș

³Clinica de Neurochirurgie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: dr. Gh. Mühlfay, Disciplina ORL, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș

Etiologia este multifactorială, în cea mai mare parte cu origine rino-sinusală⁴, dar și cu o semnificativă componentă cu punct de plecare orbital sau chiar oculo-lacrimonal (Figura 1).

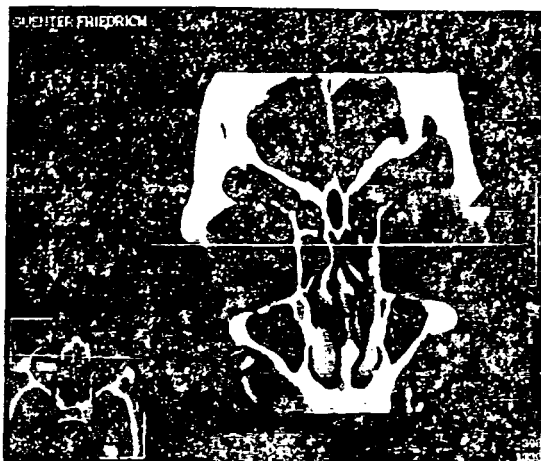


Figura 1. Tumoră de glandă lacrimonă cu extindere sinusală frontală

Din punct de vedere infecțios de exemplu după Ostler principalii agenți incriminați în etiologia sindromului sino-orbital sunt:

- Staphylococcus aureus,
- Staphylococcus pyogenes,
- Staphylococcus pneumoniae,
- Streptococcus faecalis,
- Haemophilus influenzae,
- E. coli,
- Salmonella Hyphi,
- Actinomyces.

Studii recente subliniază și rolul unor agenți ca Helicobacter pylori⁶ sau alte altor tulpini micotice^{3,7,8}, lărgind pe zi ce trece paleta microbiologică, uneori chiar combinată, cum este cazul florei mixte din sinuzitele maxilare odontogene (Figura 2).



Figura 2. Tuberculoză de vârf orbital

Etiopatogenia este infecțioasă și inflamatorie în majoritatea cazurilor, fapt formulat deja și de Hippocrate în cazul celulitelor orbitare, dar putem regăsi de la malformații congenitale și tulburări de dezvoltare, respectiv de pneumatizare, prin traumatisme și chiar iatrogenități, până la boli sistemice (de exemplu endocrine) sau tumori.⁵

Anatomo - patologic clasificarea se poate realiza pe seama structurilor orbitare după cum urmează:

- inflamația pereților osoși – osteoperiostite²;
- inflamația conținutului:
 - țesutul adipos - celulită, abces, flegmon;
 - rețea venoasă – flebită, tromboflebită;
 - mușchi – miozită;
 - capsula lui Tenon – tenonită;
 - nervul optic – nevrită și
 - forme speciale.

Cele subliniate constituie formele clasice acceptate în patologia inflamatorie.

Fiziopatologic, mecanismul se bazează pe o serie de relații anatomo-funcționale favorizante propagărilor bidirecționale sino-orbitare. Trebuie menționat că în afara evidentelor vecinătăți cu toate sinusurile (cu frontalul, etmoidalul și maxilarul pe trei din cele patru laturi, respectiv cu sfenoidalul la vârf) există o serie de componente ce înlesnesc conturarea diferitelor forme ale acestei patologii interdisciplinare. Dintre ele amintim:

- o existența comunicărilor naturale (fisuri, orificii și fante) străbătute de structuri vasculo-nervoase,
- o dehiscențe congenitale sau dobândite ale pereților orbitari, respectiv ai canalului optic ce permit contacte directe între mucoperiostul sinusului și structurile orbitare,
- o grosimea redusă a pereților comuni osoși,
- o periostul orbital majoritar neaderent, ce înlesnește închistarea colecțiilor septice și hematice,
- o lipsa sau hipoplazia valvelor sistemului venos orbital ce face posibilă circulația în ambele sensuri,
- o amplele și numeroasele anastomoze venoase,
- o lipsa drenajului limfatic intraorbital,
- o construcția în „closed box” a orbitei, în formă de piramidă osoasă având și o bază fermă reprezentată de septul orbital.

Bazate pe aceste relații structurale complexe s-au emis teoriile extinderii proceselor rino-sinusale fie direct, fie indirect (hematic venos respectiv arterial sau limfatic) spre regiunea orbitală sau invers.

Simptomatologia cuprinde:

1. Exoftalmia sau enoftalmia.
2. Tulburări

- de motilitate oculară (devierea globului ocular) și palpebrală;
- de vedere - scăderea acuității vizuale,
- diplopie;
- de sensibilitate la nivelul corneei, conjunctivei și parțial a pleoapelor;

3. Alterarea fundului de ochi (de exemplu stază papilară).

4. Oftalmoplegie și alterări pupilare.

5. Tensiune orbitară sau durere - spontană respectiv - la palpare.

6. Stare generală alterată - febră - frison.

7. Congestia, chemoză conjunctivală, lăcrimare, secreții purulente oculare.

8. Edemul și eritemul pleoapelor.

9. Modificări de relief din vecinătate.

10. Paleta acuzelor subiective hemifaciale omolaterale.

11. Sin. troame nazale.

12. Semne neurologice de la nevralgii la cefalee.

Forme clinice:

I. cu afectarea pereților orbitari și a zonelor periorbitare, ce cuprind la rândul lor:

o Osteoperiostite orbitare

-nesupurative și

-supurative cu variante de localizare: anterioară, medie și posterioară.

o Sindromul de vârf de orbită (denumit și ROLLE).

o Sindromul de fantă sfenoidală (ROCHON DUVIGNEAUD) sau boala lui BONNET.

o Sindromul FOIX sau

o Sindromul TOLOSA - HUNT (1961).

II. cu afectarea conținutului orbital:

o Celulita orbitară: - anterioară (preseptală)

- posterioară (postseptală).

o Tenonitele: - seroasă sau purulentă.

o Miozitele.

o Vasculitele orbitare (granulomatoza Wegener).

o Nevrita optică (Sindromul lui DAVID -1946)

III. forme speciale:

o Pseudotumorile inflamatorii împărțite histopatologic în tipul I și II.

o Mucocelul.

o Pocielul (Figura 3, 4)

o Pneumosinusul dilatant.

o Traumatismele complexe.



Figura 3. Pociel fronto-etmoido-orbital drept



Figura 4. Același bolnav, postoperator FESS

Diagnosticul se va stabili pe seama examenului

o clinic de urgență ce cuprinde:

-acuitatea vizuală,

-tonometria oculară,

-exoftalmometria Hertel,

-câmpul vizual,

-examinarea motilității oculare, diplopie, etc.,

-examinarea reflexelor pupilare directe și

indirecte „swinging-flashlight”,

-examinarea polului anterior la biomicroscop,

-examinarea F.O.

o interclinic - oftalmolog - otorinolaringolog,

- neurolog sau neurochirurg,

o paraclinic - imagistic: - radiografie (orbită, sinusuri) - este o examinare preliminară, la îndemâna tuturor unităților ce au în atribuții deservirea medicală a acestor bolnavi. Asigură informații valoroase referitoare la conținutul naso-sinusal, la părțile moi perisinusale și la cadrul osos sinusal sau orbital (eroziuni osoase, hiperostoza, linii de fractură cu sau fără deplasare etc.)

Incidențele mai des utilizate sunt postero-anterioară, latero-laterală și Hirtz.

- CT (și cu substanță de contrast), reprezintă examinarea de referință, posibil de executat în toate planurile din care ulterior se pot face reconstrucții tridimensionale, utile mai ales pentru evaluări prechirurgicale (Figura 5).

- RMN (pentru spațiul preseptal), cu o rezoluție de contrast mai bună decât cea a examenului computer tomografic. Permite și ea un studiu multiplanar, dar o mai bună diferențiere a structurilor tisulare (distinge de exemplu fibroza de recidiva tumorală) (Figura 6).

- Ultrasonografie (Echo în mod B) și laborator (inclusiv examen microbiologic).

Pentru ușurarea urmăririi logice a treptelor obligatorii pentru stabilirea unui diagnostic corect al afectărilor orbito-palpebrale, am conceput și un algoritm practic (Figura 7).

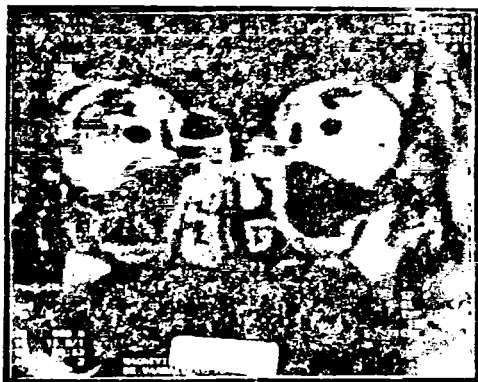


Figura 5. Pseudotumoră orbitală inflamatorie



Figura 6. Examenul de referință cu posibilități multiple

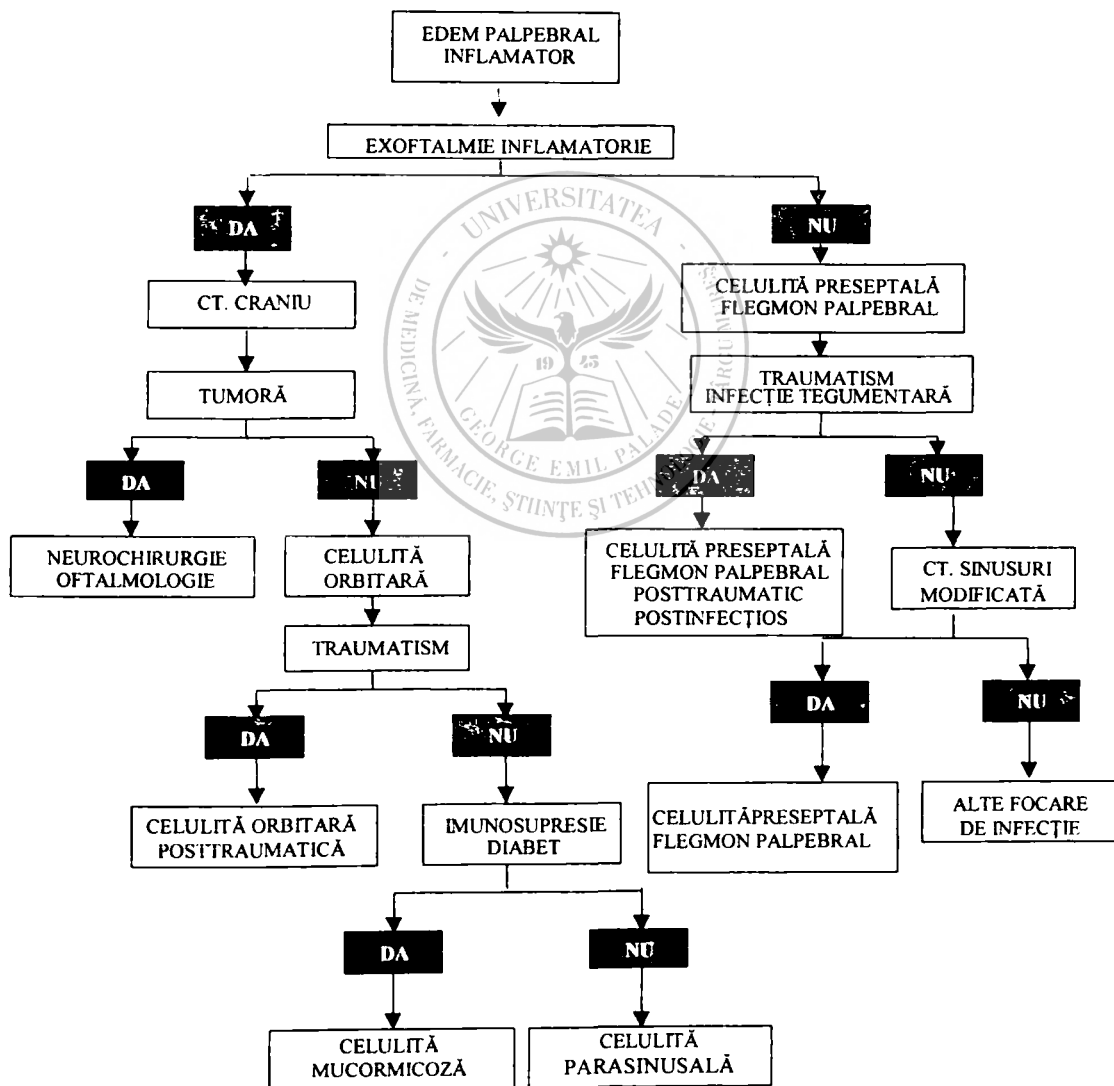


Figura 7. Algoritmul Horvath (1999)

Odată diagnosticul fiind precizat, se impune automat formularea următorului pas al asistenței medicale, respectiv atribuirea cazului pentru tratament la unul dintre specialiștii cointeresați sau la o echipă complexă. Este momentul cheie pentru deznodământul pacientului, drept pentru care atenția specială impusă de o astfel de situație urmează să fie creionată în partea a doua a referatului nostru general.

BIBLIOGRAFIE

1. BOCKMUHL U, KRATZSCH B, BENDA KARIN et al - *Surgery for Paranasal Sinus Mucocoeles: Efficacy of Endonasal Micro-endoscopic Management and Long-term Results of 185 Patients*, Rhinology, 2006, 1:62-67.
2. DAZERT S, MLYNSKI R, BRORS D et al - *Entzündungsübertragung zwischen Kieferhöhle und Endokranium*, HNO, 2004, 7:631-634.
3. DEVEZE A, FACON F, LATIL G et al - *Cavernous Sinus Thrombosis Secondary to Non-invasive Sphenoid Aspergillosis*, Rhinology, 2005, 2:152-115.
4. IRO H, WURM J, ZENK J - *Komplikationen bei entzündlichen Erkrankungen der Nasennebenhöhlen*, HNO, 2004, 5:395-408.
5. METSON R - *Symposium: Masters in Otolaryngology – Update in Rhinology*, The Laryngoscope, 2003, 9:1466-1469.
6. MORINAKA S, ICHIMIYA M, NAKAMURA H - *Detection of Helicobacter pylori in Nasal and Maxillary Sinus Specimens from Patients with Chronic Sinusitis*, The Laryngoscope, 2003, 9:1557-1563.
7. RAGAB A, CLEMENT P, VINCKEN W et al - *Fungal Cultures of Different Parts of the Upper and Lower Airways in Chronic Rhinosinusitis*, Rhinology, 2006, 1:19-25.
8. WENZEL S, SAGOWSKI C, KEHRL W et al - *Sinugene Schädelbasisaspergillose*, HNO, 2004, 8:724-728.



Indicațiile administrării și monitorizarea tratamentului cu heparină la pacienții cu leucemie acută și coagulare intravasculară diseminată

Ioana Coralia Codreanu, Hortensia Ioniță

Unele tulburări de coagulare apărute la bolnavii cu leucemie acută, atât limfoblastică cât și mieloblastică, reclamă administrarea preparatelor de heparină nefracționată și a heparinelor cu masă moleculară mică în scopul prevenirii și tratării unei complicații majore ce poate apare la această categorie de pacienți. Complicația majoră este reprezentată de sindromul hemoragic în cadrul sindromului de coagulare intravasculară diseminată și tromboze profunde. În acest sens, studiul efectuat caută să urmărească beneficiile tratamentului cu heparină la un lot de 40 de pacienți cu leucemie acută (limfoblastică și mieloblastică) și coagulare intra-vasculară diseminată. Acești pacienți prezentau tulburări ale hemostazei în grade diferite, evidențiate prin testele de laborator. În urma administrării tratamentului anticoagulant cu heparină, s-a observat o evoluție favorabilă din punct de vedere clinicobiologic la pacienții luați în studiu.
Cuvinte cheie: leucemie acută, heparină, sindromul de coagulare intravasculară diseminată

Some coagulation troubles occurring with patients with acute leukemia, both lymphoblastic and myeloblastic, require the administration of non-fractionated heparin and low molecular-weight heparin preparations for the prevention and treatment of major complications which may occur with this category of patients. The major complication is represented by the hemorrhagic syndrome within the disseminated intravascular coagulation syndrome and severe hemorrhages. In this respect, the study carried out tries to follow the benefits of the treatment with heparin on a batch of 40 patients with acute leukemia (lymphoblastic and myeloblastic) and disseminated intravascular coagulation. These patients presented different degrees of hemostasis, as indicated by laboratory tests. After administering the anticoagulant treatment with heparin, a favourable evolution from a clinico-biological point of view was observed in patients under study.

Key words: acute leukemia, heparin, the disseminated intravascular coagulation syndrome

Tulburarea hemostazei în leucemiile acute este provocată de eliberarea de substanțe procoagulante din blastii leucemici, care duc inevitabil la instalarea sindromului de coagulare intravasculară diseminată, tromboze profunde și hemoragii severe, adesea coexistând sau fiind urmate de un sindrom de fibrinoliză sau de proteoliză, indus de eliberarea concomitentă a enzimelor proteolitice din mieloblaști leucemici.^{3,6,7}

Prin studiul efectuat am încercat să urmărim efectul administrării heparinei nefracționate și a heparinelor cu masă moleculară mică asupra evoluției sindromului de coagulare intravasculară diseminată la pacienții cu leucemie acută (mieloblastică și limfoblastică).

MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în studiu un lot de 40 de pacienți cu leucemie acută: 25 cu leucemie acută mieloblastică și 15

cu leucemie acută limfoblastică. Repartizarea pe grupe de vârstă, sex și tipul de leucemie acută a pacienților luați în observație este reprezentată în graficul 1.

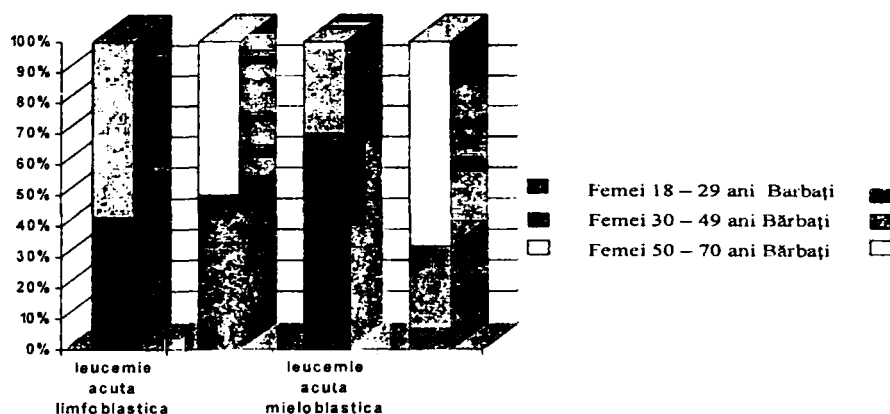
În cazul pacienților luați în studiu, patologia asociată bolii de bază (leucemia acută) a fost reprezentată în principal de:

- sindromul hemoragic manifestat prin sindromul de coagulare intravasculară diseminată și tromboze profunde

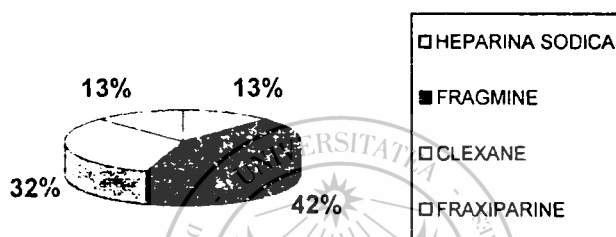
- anemia secundară sindromului mielo- sau limfoproliferativ acut

- la grupa de vârstă de peste 50 de ani, bolile asociate întâlnite au fost cu predilecție din patologia cardio-vasculară (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă) și cea metabolică (obezitate și diabet zaharat de tip II).

Întregul lot de pacienți urma tratament chimioterapic în diferite faze pentru boala de bază (leucemie acută): 36 bolnavi se aflau sub chimioterapie de inducție, 2 sub chimioterapie de consolidare, 1 bolnav se afla sub chimioterapie de întreținere, iar un altul sub chimioterapie de salvare.



Grafic 1. Gruparea cazisticii în funcție de vârstă, sex și tipul de leucemie acută



Grafic 2. Repartizarea bolnavilor pe preparatele de heparină utilizate în tratament

Toți pacienții au urmat tratament de substituție cu masă eritocitară, masă trombocitară, plasmă proaspătă congelată sau sânge integral, în funcție de necesitățile clinico-biologice ale fiecărui pacient în parte.

Terapia cu heparină

Indicațiile terapiei cu heparină la bolnavii cu leucemie acută au fost motivate de prezența sindromului de coagulare intravasculară diseminată de diferite grade de intensitate și concretizat prin semne clinice și biologice:

- apariția în sânge a produșilor de degradare ai fibrinei și fibrinogenului
- modificarea testelor de coagulare
- trombocitopenia (nr. trombocite < 100.000/mm³)
- sindromul hemoragipar cutaneo-mucos
- tromboze profunde

Tipurile de heparină administrate au fost: heparină nefracționată (cu administrare i.v.) reprezentată de HEPARINA SODICĂ și heparine cu masă moleculară mică (cu administrare s.c.) reprezentate de: dalteparină sodică (FRAGMINE®), enoxaparină (CLEXANE®) și nadroparină (FRAXIPARINE®).

Heparina este un polizaharid anionic, care se găsește în multe țesuturi animale. Preparatul medicamentos în cazul heparinei nefracționate este un polimer cu greutate moleculară de 20 – 40.000, format

din 8 – 15 secvențe a 2 dizaharide, cuprinzând grupări acide sulfat și carboxil.

Acțiunea anticoagulantă a heparinei, de tip fiziologic, se exercită direct asupra unor factori plasmatici ai coagulării, este imediată, de durată relativ scurtă și se evidențiază atât în vitro cât și în vivo. Heparina se cuplează cu o globulină plasmatică – antitrombina III – grăbind acțiunea acesteia de inactivare a trombinei, a factorului Xa și a altor factori ai coagulării.^{1,8,9}

Eficiența sa clinică depinde de factori numeroși:

- penetrația în circulație (realizată doar după administrarea parenterală i.v. sau s.c.)
- respectarea ritmului de administrare care să mențină o concentrație adecvată, știindu-se că timpul de înjumătățire depinde și de dozaj (la 100 u.i./kg i.v., el este de 1h) și de calea de administrare
- gradul de legare de proteine și endotelii
- particularitățile ei individuale de clearance prin sistemul reticulo – endotelial, metabolizare hepatică și eliminare renală.

Ea obligă la o monitorizare biologică atentă pentru menținerea terapiei în limitele de eficiență și securitate.^{2,10,11}

Heparinele cu masă moleculară mică au efect anticoagulant prin inhibarea factorului Xa (nu inhibă trombina). Biodisponibilitatea după injecția

subcutanată este superioară celei heparinei nefracționate. Efectul este lent și de lungă durată.^{5,12}

Repartizarea bolnavilor pe preparatele de heparină utilizate în tratament este ilustrată în graficul 2. Astfel, 5 pacienți au urmat terapie anticoagulantă cu HEPARINĂ SODICĂ, 17 pacienți cu FRAGMINE®, 13 pacienți cu CLEXANE® și 5 pacienți cu FRAXIPARINE®.

Durata tratamentului cu heparină a fost între 5 – 35 de zile, în funcție de răspunsul la terapie oglindit de starea clinică – biologică a pacientului.

Doza de heparină administrată a fost în funcție de intensitatea sindromului de coagulare intravasculară diseminată:

-pentru heparina nefracționată doza medie a fost de 20.000 u.i. / 24 h

-pentru heparinele cu masă moleculară mică:

oFRAGMINE®: doza administrată a fost între 5.000 și 10.000 u.i./24 h

oCLEXANE®: doza administrată a fost între 2.000 și 4.000 u.i./24 h

oFRAXIPARINE®: doza administrată a fost între 3.800 și 5.700 u.i./24 h

Monitorizarea tratamentului cu heparină și modificările hemostazei la pacienții cu leucemie acută și chimioterapie specifică.

Monitorizarea biologică a tratamentului anticoagulant este indispensabilă pentru asigurarea eficacității sale. Determinările s-au făcut o singură dată pe zi, dimineața la ora 8, rezultatele au fost eliberate în aceeași zi pentru a se stabili dozele de heparină pe

următoarele 24 de ore. Urmărirea s-a făcut zilnic pe toată durata tratamentului cu heparină prin intermediul următoarelor teste de laborator: -Număr de trombocite; Timp Quick; Timp Howell; APTT; Nivelul seric al fibrinogenului; Timpul de liză al cheagului euglobulinic; Retractiva cheagului; Testul monomerilor de fibrină

Aceste teste au fost efectuate atât înainte de începerea administrării heparinei cât și după încheierea tratamentului anticoagulant, la toți bolnavii de leucemie acută luați în studiu. Coroborarea rezultatelor obținute prin testele prezentate permite conducerea științifică a tratamentului, evitând bolnavului cele două riscuri majore: recidivarea trombozelor prin subdozaj sau apariția sindromului hemoragic prin supradozaj.⁴

REZULTATE

Toți pacienții luați în studiu se aflau sub terapie citostatică, aceasta determinând la majoritatea dintre ei (75%) o scădere a numărului de trombocite (sub 100.000 / mm³), proces echilibrat prin administrarea preparatelor de sânge și inițierea terapiei cu heparină.

Aspectele biologice înainte și după inițierea terapiei cu heparină la pacienții cu leucemie acută limfoblastică și mieloblastică sunt prezentate în figurile 1 și 2.

DISCUȚII

Complicațiile apărute în cursul terapiei au fost reprezentate de: sindrom hemoragipar cutaneo – mucos;

Aspectele biologice înainte de inițierea terapiei cu heparină la pacienții cu leucemie acută limfoblastică	Aspectele biologice după aplicarea terapiei cu heparină la pacienții cu leucemie acută limfoblastică
Nr trombocite scăzut: 12 pacienți	Nr trombocite scăzut: 5 pacienți
T. Quick prelungit: 5 pacienți	T. Quick prelungit: 2 pacienți
T. Howell prelungit: 5 pacienți	T. Howell prelungit: 1 pacient
Valori crescute ale fibrinogenului seric: 3 pacienți	Valori crescute ale fibrinogenului seric: 1 pacient
Valori scăzute ale fibrinogenului seric: -	Valori scăzute ale fibrinogenului seric: -
APTT prelungit: 5 pacienți	APTT prelungit: 1 pacient
Timp de liză a cheagului euglobulinic scurtat: 2 pacienți	Timp de liză a cheagului euglobulinic scurtat: 1 pacient
Retractiva cheagului scăzută: 5 pacienți	Retractiva cheagului scăzută: 1 pacient
Testul monomerilor de fibrină ⊕: 6 pacienți	Testul monomerilor de fibrină ⊕: 1 pacient

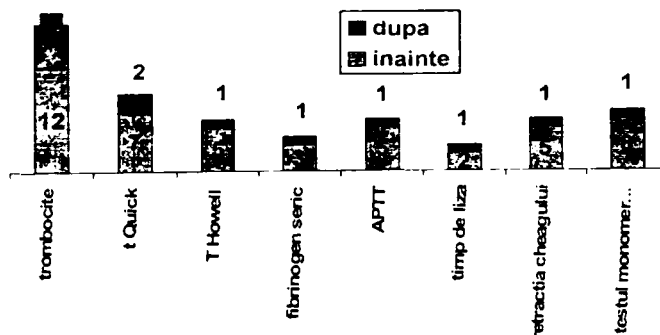
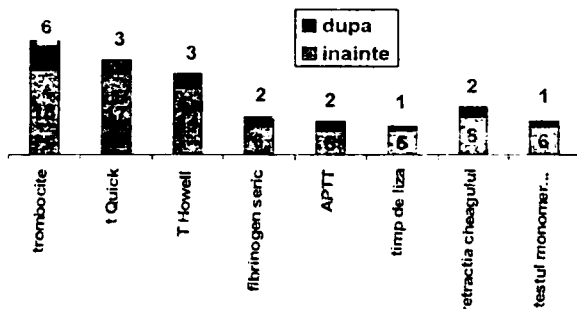


Figura 1. Aspectele biologice înainte și după aplicarea terapiei cu heparină la bolnavii cu leucemie acută limfoblastică

Aspectele biologice înainte de inițierea terapiei cu heparină la pacienții cu leucemie acută mieloblastică	Aspectele biologice după aplicarea terapiei cu heparină la pacienții cu leucemie acută mieloblastică
Nr trombocite scăzut: 18 pacienți	Nr trombocite scăzut: 6 pacienți
T. Quick prelungit: 17 pacienți	T. Quick prelungit: 3 pacienți
T. Howell prelungit: 14 pacienți	T. Howell prelungit: 3 pacienți
Valori crescute ale fibrinogenului seric: 6 pacienți	Valori crescute ale fibrinogenului seric: 2 pacienți
Valori scăzute ale fibrinogenului seric: -	Valori scăzute ale fibrinogenului seric: -
APTT prelungit: 5 pacienți	APTT prelungit: 2 pacienți
Timp de liză a cheagului euglobulinic scurtat: 5 pacienți	Timp de liză a cheagului euglobulinic scurtat: 1 pacient
Retracția cheagului scăzută: 8 pacienți	Retracția cheagului scăzută: 2 pacienți
Testul monomerilor de fibrină Ø: 6 pacienți	Testul monomerilor de fibrină Ø: 1 pacient



Număr total de pacienți: 25

Figura 2. Aspectele biologice înainte și după aplicarea terapiei cu heparină la bolnavii cu leucemie acută mieloblastică

epistaxis, hematemază, melenă; infecții acute respiratorii; infecții acute urinare; infecții fungice cu candida albicans, toate remise prin aplicarea terapiei specifice.

Analizând datele prezentate anterior putem concluziona că evoluția pacienților cu leucemie acută care prezentau la internare modificări ale testelor de coagulare (cu sau fără expresie clinică) și cărora li s-a administrat tratament anticoagulant cu heparină, au avut o evoluție favorabilă din punct de vedere clinic-biologic, remarcându-se la acești bolnavi următoarele aspecte:

- creșterea numărului de trombocite
- revenirea la valori normale a timpilor de coagulare (T. Quick, T. Howell, APTT, timp de liză a cheagului euglobulinic, retracția cheagului)
- scăderea nivelului seric al produșilor de degradare ai fibrinei și fibrinogenului

Deficitul ușor rămas în ceea ce privește unii timpi de coagulare și valorile scăzute ale trombocitelor la unii bolnavi se explică prin faptul că pacienții cu leucemie acută sunt pacienți tratați, prezentând diferite grade de insuficiență organică, iar chimioterapia aplicată acestor pacienți are ca și efecte secundare pancitopenia de diferite grade de severitate.

Doar 2 pacienți, unul cu leucemie acută limfoblastică și celălalt cu leucemie acută mieloblastică

au avut evoluție nefavorabilă spre deces, ca urmare a agravării sindromului de coagulare intravasculară diseminată prezent la internare, a pancitopeniei marcate, fără răspuns la terapia combinată ce le-a fost administrată, decedând datorită evoluției progresive a bolii.

CONCLUZII

-La bolnavii cu leucemie acută mieloblastică și limfoblastică modificările în hemostază sunt foarte complexe, de aceea se impune o evaluare foarte exactă a pacientului din punct de vedere clinic-biologic.

-Monitorizarea biologică a tratamentului anticoagulant este indispensabilă pentru asigurarea eficacității sale. Aceasta se face zilnic pe toată durata tratamentului cu heparină.

-În cazul heparinei nefracționate, controlul zilnic nu este absolut obligatoriu, acest tip de heparine neinducând modificări majore și fluctuații mari în hemostază.

-Administrarea heparinei nefracționate și a heparinelor cu masă moleculară mică reduce rata mortalității datorată sindromului hemoragic apărut la bolnavii cu leucemie acută mieloblastică și limfoblastică.

BIBLIOGRAFIE

1. ANSELL JE – *The quality of anticoagulation management*. Arch Intern Med, 2000, 160: 895-896
2. BONEN B, MOERLOOSE P – *How and when to monitor a patient treated with LMWH*. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2001, 27: 519-522
3. COLIȚA D și COLAB – *Tratat de medicină internă – Hematologie vol I și II*, Ed Medicală București, 1999, 118-126
4. FITZMAURICE DA, BLANN AD, LIP GYH – *Bleeding risks of antithrombotic therapy*, BMJ, 2002, 325: 828-831
5. HIRSH J, DALEN JF, GUYATT G – *The Sixth ACCP Guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis*, CHEST 2001, 199: 1s-2s
6. IONIȚA H – *Hematologie clinică*, Ed UMF Timișoara, 2001, 197-199.
7. LOWENBERG D, DOWNING JR, BURNETT A – *Acute myeloid leukemia*, N Engl J Med, 1999, 341:1051-1062.
8. MANNUCI PM, POLLER L – *Venous thrombosis and anticoagulant therapy*, BJ Hematology, 2001, 114:258-270
9. STROESCU V – *Farmacologie*, Ed All București 2005, 296-298.
10. ȘERBAN M, SCHRAMM W – *Hemostazeologie clinică*, Ed Brumar, Timișoara, 2001, 533-535.
11. WALLACH J – *Interpretarea testelor de diagnostic*, Ed Științelor medicale, București, 2004, 603-638.
12. VIGNOLI A, MARCHETTI M, BALDUCCI D et al - *Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic*, Acta Haematologica, 2006, 91:207-214.



Fumatul și alcoolul - factori de risc ai polineuropatiei și piciorului diabetic la pacientul cu diabet zaharat

Carmen Crișan¹, M. Mărușter², Fl. Buicu², Vl. Bacărea³

Obiectiv: am dorit să explorăm rolul unor factori de risc (în special fumatul și alcoolul) în apariția și progresiunea PDSM și a sindromului PD.

Material și metodă: un eșantion reprezentativ, format dintr-un număr de 340 de pacienți cu DZ, selectat prin metoda probabilistică tip "randomizat sistematic", au fost investigați sub raportul factorilor de risc ai PDSM și PD, prin completarea unei fișe individuale de screening. **Rezultate și discuții:** Prevalența PDSM la lotul explorat de noi a fost de 41,1%. Prevalența PD la lotul studiat a fost de 9,7% (6,9%-13,5%), IC95. Am identificat o asociere semnificativ statistică între fumat și PDSM ($p=0,0041$, ANOVA), fumat și PD ($p=0,0396$, ANOVA), fumat și arteriopatia diabetică ($p=0,0149$, Chi pătrat). Fumatul este la fel de răspândit ca în populația generală. Numărul de consumatori de alcool printre persoanele cu DZ este mai mic de jumătate comparativ cu populația generală. Am identificat o asociere semnificativ statistică ($p=0,0155$, Kruskal-Wallis) între PDSM și consumul de alcool. În aceeași manieră acest factor de risc este asociat semnificativ statistic cu PD ($p=0,0224$, ANOVA).

Concluzii: Fumatul și consumul de alcool reprezintă factori de risc potențial modificabili pentru PDSM și PD. Identificarea și tratarea factorilor de risc pentru neuropatie, potențial modificabili (fumatul, consumul de alcool, nivelul trigliceridelor serice, IMC, și hipertensiunea) ar putea scădea prevalența PDSM și a piciorului diabetic.

Cuvinte cheie: factori de risc, screening, polineuropatie diabetică, picior diabetic, alcool, fumat.

Objective: We explored the role of risk factors (especially smoking and drinking) in initiation and progression of PDSM and of PD syndrome.

Method: Information about the risk factors for PDSM and PD was collected from a randomly selected, representative sample of 340 patients with DZ by administering an individual screening form.

Results and discussion: The prevalence of PDSM in the study's sample was 41.1% while the prevalence of PD was 9.7% (6.9%-13.5%). A significant association was identified between smoking and PDSM ($p=0,0041$, ANOVA), smoking and PD ($p=0,0396$, ANOVA), and smoking and diabetic arteriopathy ($p=0,0149$, Chi square). The prevalence of smoking was similar to that of general population. The number of patients with DZ who consume alcohol is less than half of the general population. We identified a significant association between PDSM ($p=0,0155$; Kruskal-Wallis) and alcohol consumption. In the same manner, this risk factor was significantly associated with PD ($p=0,0224$, ANOVA).

Conclusions: Smoking and drinking represented risk factors that have a significant impact on PDSM and PD. The identification and treatment of risk factors for neuropathy (smoking, alcohol consumption, the level of serum triglyceride, IMC, and hypertension) could significantly decrease the prevalence of PDSM and of the diabetic foot.

Key words: risk factors, screening, diabetic polyneuropathy, diabetic foot, drinking, smoking.

Dat fiind impactul imens al morbidității polineuropatiei diabetice și ulcerărilor piciorului diabetic, este crucial să știm dacă acestea pot fi prevenite. Magnitudinea problemei de sănătate reprezentată de neuropatia diabetică este incertă atâta timp cât frecvența raportată a polineuropatiei printre persoanele cu diabet zaharat (DZ) variază între 5-80%. Prezumptivii factori de risc ai tipurilor specifice de neuropatie diabetică rămân de asemenea esențialmente neexplorați; aprecierea adecvată a acestora poate sugera noi tratamente sau genera ipoteze pentru cercetări viitoare. În afara ameliorării controlului glicemic, nu există până în prezent evidențe clinice clare privind eficacitatea altor tratamente care ar

putea ameliora sau preveni neuropatia. Deci identificarea factorilor de risc pentru neuropatia și piciorul diabetic, în special a celor potențial modificabili (printre care fumatul și consumul de alcool) este crucială.

În ceea ce privește problematica piciorului diabetic, dinamica epidemiologică a ulcerărilor și amputațiilor la pacienții cu DZ continuă să fie o sursă de îngrijorare. Riscul unui pacient cu diabet de a face o ulcerăție pe durata vieții este de 15-25% (12). La ora actuală acest risc a devenit mai mare decât cel de a-și pierde vederea sau de a dezvolta insuficiență renală cronică. Incidența și prevalența amputațiilor este determinată nu numai de evoluția naturală a procesului patologic ci și de alți factori (condiții socio-economice, accesibilitatea la diferitele servicii medicale, consumul de alcool, fumatul etc).

În lucrarea de față am dorit să explorăm prevalența și rolul factorilor de risc alcool și fumat în apariția și progresiunea polineuropatiei diabetice senzitivo-motorii (PDSM) și piciorului diabetic (PD).

¹ Spitalul Clinic Județean - Ambulatoriu Diabet.

² Disciplina de Informatică și Biostatistică medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș.

³ Disciplina de epidemiologie - Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: dr. Carmen Crișan, Spitalul Clinic Județean - Ambulatoriu Diabet, Gh. Marinescu nr.50, 540136 Târgu-Mureș

MATERIAL ȘI METODĂ

Pornind de la aceste premise și considerând polineuropatia diabetică senzitivo-motorie (PDSM) o afecțiune neuropatică precoce a DZ, am selectat un eșantion reprezentativ, format dintr-un număr de 340 de pacienți cu DZ, care au fost investigați ambulator, prin completarea unei fișe individuale de screening, după semnarea unui consimțământ informat. Eșantionarea pentru efectuarea acestui studiu s-a realizat prin metoda probabilistică tip randomizat sistematic. Având în vedere că populația de pacienți cu diabet zaharat a județului Mureș este ținută în evidență, populația țintă este cunoscută. Am calculat valoarea maximă a eșantionului ($f = 0,5$) în vederea unei maxime reprezentativități cantitative ca fiind 340. Incluziunea în lotul de studiu a respectat o valoare k (pas de includere), determinat din raportul valorii populației țintă (bolnavii cu diabet din județul Mureș) și talia determinată a eșantionului. Astfel, tot al 32-lea pacient din evidență a fost investigat. S-a respectat și aspectul calitativ al eșantionului de studiu prin stratificare. Culegerea datelor de tip eșantion reprezentativ a permis deasemeni inferența statistică spre populația generală.

Au fost evaluați tip screening, următorii factori de risc: mediul de proveniență (urban, rural), sexul (feminin, masculin), vârsta (în ani), vechimea DZ (în ani), tipul de DZ, tipul de tratament, indicele masei corporale (IMC), prezența unor complicații cronice ale DZ (retinopatia diabetică, nefropatia diabetică, arteriopatia diabetică), prezența hipertensiunii arteriale (HTA), a bolii cardiovasculare, a dislipidemiei, gradul echilibrului glicemic. Au fost deasemeni evaluați o serie de factori suspecți a avea un rol în apariția sindrolului piciorului diabetic: statusul socio-economic, izolarea socială, încălțăminte nepotrivită, amputațiile netraumatice în antecedente, ulcerările în antecedente.

Următoarele aspecte surprinse în chestionar fac referință la consumul de alcool și la fumat și necesită precizări mai detaliate asupra modului de evaluare:

Fumatul: 1. nefumători; 2. < 10 țigări pe zi; 3. > 10 țigări pe zi;

Alcoolul: consumul de alcool a fost codificat astfel: neconsumator; mai puțin de 7 unități pe săptămână; mai mult de 7 unități pe săptămână. O unitate alcool (aproximativ 8 kcal) reprezintă 9 g alcool pur și este conținută în: 1 pahar de vin; 250 g bere; 30 ml băuturi spirtoase.⁷

Am urmat, în scopul identificării pacienților cu polineuropatie diabetică periferică, protocolul recomandat de "Ghidul internațional de diagnostic și management al NDP" elaborat de Grupul de studiu al neuropatiei din cadrul Asociației Europene pentru studiul diabetului - EASD - (The Neuropathy Study Group - NEURODIAB).² Pentru a conferi valoare științifică cercetării noastre am ales pentru obiectivarea și cuantificarea cât mai precisă a semnelor și simptomelor neuropatice, metode care au fost utilizate în trialuri clinice importante și care astfel s-au validat de-a lungul timpului. Am utilizat astfel în scopul cuantificării simptomatologiei clinice a PDSM

Neuropathy Symptom Score (NSS).⁵ Pentru cuantificarea semnelor neuropatiei periferice, am utilizat Neuropathy Disability Score.⁵ În cadrul acestuia am examinat sensibilitatea vibratorie cu diapazonul neurologic calibrat Rydel-Seiffer, sensibilitatea termică cu ajutorul dispozitivului Tip-Therm, sensibilitatea la durere utilizând testul pin-prick (neurotips) iar examinarea reflexelor osteotendinoase (rotulian și ahilean) s-a realizat cu ciocanul de reflexe.

Neuropatia senzitivă a fost diagnosticată când la NSS s-a obținut un punctaj mai mare sau egal cu 1. S-au cuantificat doar acele simptome pe care judecata clinică le-a indicat a aparține polineuropatiei diabetice simetrice, excluzându-se cele datorate vârstei, altor boli neurologice, altor forme de neuropatie. De asemenea, un scor egal cu zero s-a interpretat cu discernământ, deoarece putea ascunde o polineuropatie diabetică periferică nedureroasă, cu absența sensibilității (s-a corelat cu rezultatele NDS).

Neuropatia motorie a fost diagnosticată când la NDS s-a obținut un punctaj mai mare sau egal cu 1.

Diagnostic: s-a codificat ND std. 0/1 un punctaj egal cu 0 la NSS și la NDS. S-a codificat ND std. 2 un punctaj mai mare sau egal cu 1 la NSS și/sau la NDS. S-a codificat ND std. 3 un punctaj mai mare sau egal cu 1 la NSS și/sau la NDS plus prezența factorilor de risc majori pentru piciorul diabetic (hiperkeratozele+hematom, deformările importante, ulcerările, unghiile încarnate) precum și prezența amputațiilor netraumatice în antecedente.

Când s-a diagnosticat neuropatia, am dorit de asemenea să știm dacă se datorează diabetului. Pentru aceasta au fost cercetate fișele pacienților; s-a efectuat un consult neurologic suplimentar dacă a fost cazul; judecata clinică însă a fost cea care a decis dacă semnele și simptomele au fost tipice pentru neuropatie diabetică sau nu (un ROT absent la un pacient care avea în fișa un diagnostic de hernie de disc a fost atribuit radiculopatiei discale și nu diabetului, el nefiind cuantificat în NDS). La NDS s-au cuantificat doar constatările cu caracter de simetrizitate, fiind excluse neuropatiile asimetrice proximale (neuropatii sciatică, plexopatii sacrate sau lombare). De asemenea, doar simptomele judecate ca aparținând etiologiei diabetice au fost calculate în NSS; cele datorate vârstei, altor boli neurologice sau altor forme de neuropatie nu s-au cuantificat.

S-a codificat ca și picior diabetic orice ND în std. 3, precum și prezența arteriopatiilor izolate (fără ND) cu tulburări trofice importante.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Interpretarea rezultatelor s-a făcut utilizând atât tehnici ale statisticii descriptive cât și ale statisticii inferențiale. Datele culese au fost înregistrate în tabele (prezentând în mod sintetic valorile măsurate și apărând prezența erorilor), s-au calculat indicatori statistici pentru descrierea repartițiilor cazurilor luate în studiu pe grupe distincte studiind asocierile de care am avut nevoie în atingerea obiectivului studiului. Culegerea datelor tip „eșantion reprezentativ” a permis:

inferență statistică spre populația generală, calcularea de indicatori epidemiologici care să evidențieze calitatea de factor de risc / protectiv / indiferent a datelor culese, cu o mare validitate și reprezentativitate externă.

Testele statistice folosite au fost: testul de normalitate Kolmogorov – Smirnov, testul ANOVA, testul Bartlett, testul non parametric Kruskal Wallis, testul Chi pătrat, testul Fisher, testul t Student nepereche cu două capete cu prag de semnificație $\alpha=0,05$. Analiza riscurilor s-a realizat prin evaluarea valorii RR în comparație cu 1 și în funcție de limitele intervalului de confidență, în condițiile semnificației statistice. Pentru fiecare test statistic s-au verificat condițiile de aplicare ale acestuia. Toate analizele statistice au fost realizate cu ajutorul utilitarului EpiInfo, software gratuit pus la dispoziție de CDC Atlanta.

Prevalența polineuropatiei diabetice senzitivomotorii (Figura 1) la lotul explorat de noi a fost de 41,1%. În stadiul 2 de boală s-a încadrat 33,2% (28,3%-38,6%), IC95% dintre pacienți și în stadiul al 3-lea 7,9% (5,4%-11,5%), IC95%. Prevalența piciorului diabetic la lotul studiat (Figura 2) a fost de 9,7% (6,9%-13,5%), IC95%.

Fumatul. Încercând un scurt review al literaturii de specialitate, am identificat o serie de repere care asociază fumatul, polineuropatiei diabetice sau piciorului diabetic. Astfel, într-un studiu caz control, Mitchell¹¹ găsește o asocierie între PDSM și fumatul la DZ tip 1 dar nu și la DZ tip 2. Există și alte referințe care asociază fumatul cu neuropatia diabetică¹¹ sau care

relaționează în special hipoestezia din cadrul polineuropatiei diabetice cu fumatul.^{1,13} Unele (dar nu toate!) studii au constatat de asemenea o relație cauzală directă între fumat și ulcerările sau amputațiile de membru inferior.³ Astfel, un studiu încrucișat, efectuat în Iordania pe 1142 pacienți cu DZ tip 2, descoperă că fumatul este un predictor puternic al riscului pentru amputație.⁹ Un alt studiu caz control pe persoane diabetice din Marea Britanie a raportat un risc redus de amputații de membru inferior la pacienții din Asia de Sud comparativ cu cei de descendență europeană, fapt care poate fi atribuit în mare parte ratelor mai reduse ale fumatului (31% vs 57%).⁴

Explorând fumatul ca și factor de risc pentru PDSM (Figura 3) am identificat o asocierie semnificativ statistică ($p=0,0041$, ANOVA). În aceeași manieră acest factor de risc este asociat semnificativ statistic cu piciorul diabetic (fig.4) ($p=0,0396$, ANOVA) dar și cu arteriopatia diabetică ($p=0,0149$, Chi pătrat) (Figura 5).

În cazul prezentei lucrări ne-am propus nu numai stabilirea relațiilor de cauzalitate între fumat și

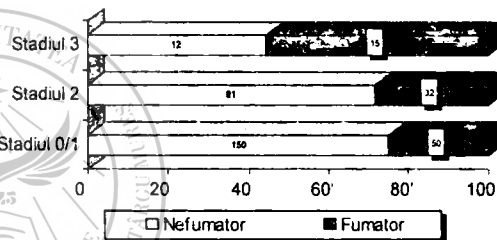


Figura 3. Relația fumat-PDSM

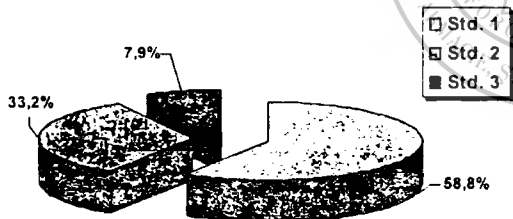


Figura 1. Prevalența PDSM la pacienții cu DZ

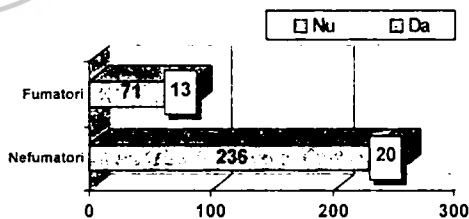


Figura 4. Relația fumat-picior diabetic

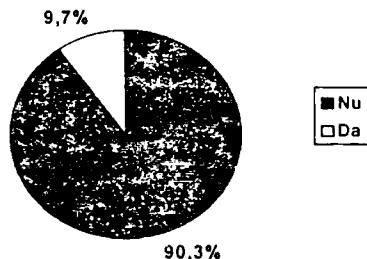


Figura 2. Prevalența piciorului diabetic la lotul studiat

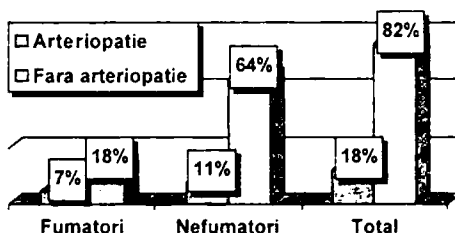


Figura 5. Relația fumat-arteriopatie

polineuropatia diabetică pe de o parte sau piciorul diabetic pe de altă parte și determinarea prevalenței fumatului în rândul pacienților cu DZ femei și bărbați. Distribuția observată pe eșantionul reprezentativ studiat ne indică faptul că dintre pacienți (Figura 6):

-71,5% (66,4% -76,2%) IC 95% au statut de nefumător;

-20,6% (16,5%-25,4%) IC 95% fumează mai puțin de 10 țigări pe zi;

-7,9% (5,4%-11,5%) IC 95% fumează mai mult de 10 țigări pe zi.

I.a o prevalență globală a fumătorilor de 28,5%, am înregistrat un procent de fumătoare de 17,6%

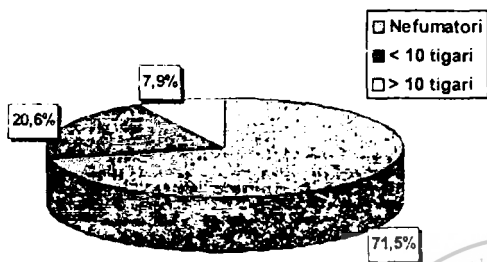


Figura 6. Distribuția pacienților în funcție de numărul de țigări fumate

(12,2% -24,2%) IC95% la pacientele cu DZ față de 39,4% (32,0%-47,2%) IC 95% cât se înregistrează în rândul bărbaților.

Într-un studiu efectuat în 1994 de către Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală din București, citat de Hâncu⁷ s-a constatat că prevalența generală a fumătorilor în populația generală era de 42,7% la bărbați și 15,2% la femei. Procentul fumătorilor bărbați din mediul urban este apropiat de cel al bărbaților din mediul rural, în timp ce procentul femeilor fumătoare din mediul urban este dublu față de cel al femeilor din rural. Vârful de prevalență al fumatului se situează, pentru ambele sexe, în grupa de vârstă 25-44 de ani. Un procent de 31,6% dintre bărbați și 7,8% dintre femei fumează peste 10 țigări pe zi.

Dacă ar fi să raportăm rezultatele noastre cu studii similare care au cuprins pacienți cu DZ găsim procente de 19,81% fumători, pe un lot de 3290 de pacienți investigați la Sibiu⁶ sau de 12%, procent raportat la București pe un lot de 837 de pacienți analizați.⁸

Aceste referințe ne determină să constatăm că, deși procentul marilor fumători în rândul pacienților cu DZ este considerabil mai mic decât în populația generală, totuși fumatul este la fel de răspândit ca în populația generală, fapt ce ridică serioase semne de întrebare vis-a-vis de implementarea componentelor unui stil de viață sănătos în rândul persoanelor cu DZ, care se presupune că beneficiază în mod suplimentar de educație specifică.

Alcoolul - conform observațiilor clinice alcoolismul cronic este complicat prin polineuropatie periferică. Prin urmare, combinarea factorilor etiologici independenți (alcool plus DZ) sporește severitatea neuropatiei consecutive. Potențiala toxicitate a alcoolului trebuie luată întotdeauna în considerație când diagnosticăm o neuropatie severă sau precoce la un diabet recent instalat și toate toate studiile de prevalență ale neuropatiei diabetice trebuie să includă date despre consumul de alcool al pacienților.

Ne-am propus să stabilim relațiile de cauzalitate dintre consumul de alcool și polineuropatia diabetică pe de o parte sau piciorul diabetic pe de altă parte precum și determinarea prevalenței acestui consum în rândul pacienților cu DZ femei și bărbați.

Astfel, am identificat o prevalență globală de 33,3% consumatori de alcool. Dintre aceștia 26,2% (21,7%-31,3%) IC95% consumă ocazional alcool în timp ce 7,1% (4,7%-10,5%) IC 95% sunt consumatori zilnici (Figura 7). Dintre femei 13,5% 8,8%-19,6%) IC 95% sunt consumatoare ocazionale (Figura 8) și numai 1,2% (0,1%-4,2%) IC 95% declară consum zilnic de alcool față de 38,8% (31,5%-46,6%) IC 95% consumatori ocazionali și 12,9% (8,3%-18,9%) IC 95% zilnic, cât se înregistrează în rândul bărbaților (Figura 9).

În România, procentul global al bărbaților consumatori de alcool în populația generală a fost estimat în 1994 la 72,8%, iar cel al femeilor la 39,2%. Nu există diferențe semnificative statistic între mediul urban și rural așa cum reiese din datele publicate de

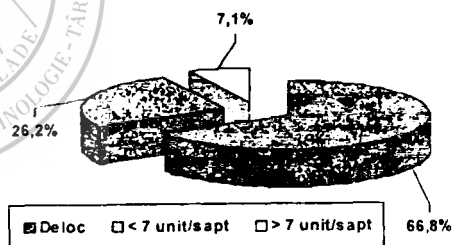


Figura 7. Distribuția pacienților în funcție de consumul de alcool

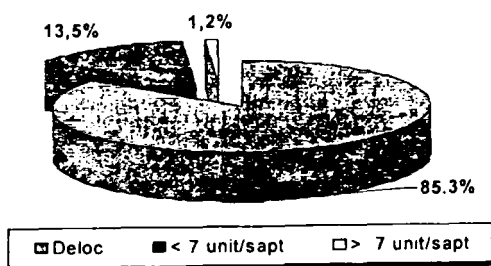


Figura 8. Distribuția pacienților în funcție de consumul de alcool

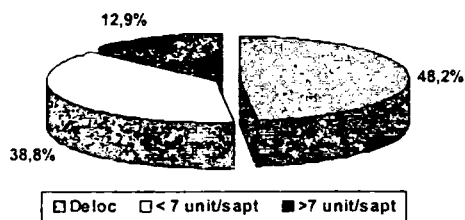


Figura 9. Distribuția pacienților în funcție de consumul de alcool

Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală din București citat de Hâncu.⁷ Nu trebuie uitat că în cursul anamnezei pacienții au tendința de a-și subestima în medie cu 50% consumul obișnuit de alcool.⁷ Așa cum se remarcă, numărul de consumatori de alcool printre persoanele cu DZ este mai mic de jumătate comparativ cu populația generală.

Există de asemenea în literatura de specialitate evidențe care atestă prevalența consumului de alcool în rândul persoanelor cu DZ. Astfel, găsим o prevalență de 14,92% la un lot de 3290 de pacienți investigați la Sibiu.⁶ Ionescu-Târgoviște citează o prevalență de 12% consumatori cronici de etanol pe un lot de 837 de pacienți cu DZ analizați în 2003.⁸ Verosimil autorii citează consumatorii zilnici de alcool, necuantificând pe cei ocazionali. McCulloch¹⁰ a studiat prezența alcoolismului cronic printre pacienții cu DZ. El a identificat abuzul de alcool semnificativ la 22% din 541 de persoane cu DZ investigate, observând o substanțială creștere a prevalenței neuropatiei somatice clinice printre aceștia. Există și alte referințe care relaționează în special hipoestezia din cadrul polineuropatiei diabetice cu consumul de alcool.^{1,13}

Explorând consumul de alcool ca și factor de risc pentru PDSM (Figura 10) am identificat și noi o asociere semnificativ statistică ($p=0,0155$, Kruskal-Wallis). În aceeași manieră acest factor de risc este asociat semnificativ statistic cu piciorul diabetic (Figura 11) ($p=0,0224$, ANOVA).

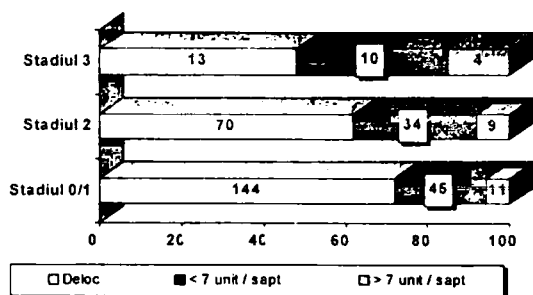


Figura 10. Relația consum de alcool și stadiile polineuropatiei diabetice

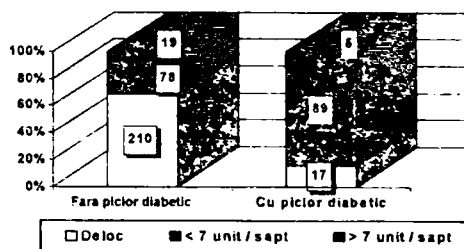


Figura 11. Relația consum de alcool-picior diabetic

CONCLUZII

Rezultatele explorărilor noastre confirmă ca și factori de risc pentru PDSM și PD:

-fumatul-asociere semnificativ statistică, ($p=0,0041$, ANOVA); acesta este asociat semnificativ statistic și cu piciorul diabetic ($p=0,0396$ ANOVA) dar și cu arteriopatia diabetică ($p=0,0149$, Chi pătrat).

-alcoolul-asociere semnificativ statistică cu PDSM ($p=0,0155$, Kruskal-Wallis). În aceeași manieră acest factor de risc este asociat semnificativ statistic cu piciorul diabetic ($p=0,0224$, ANOVA);

Explorând din perspectiva unor factori de risc ai PDSM, am identificat corelații semnificative statistic și pentru: vechimea bolii, încălzămîntea neadecvată, HTA, boala cardiovasculară, valoarea trigliceridelor peste 150 mg/dl, nefropatia diabetică, hemoglobina glicozilată; nu am putut demonstra asociere semnificativ statistică pentru: statusul socio-economic minim, înălțimea pacientului, izolarea socială. În mod similar, pentru PD s-a putut stabili semnificație statistică pentru următorii factori de risc: izolarea socială, încălzămîntea neadecvată, fumatul, consumul de alcool, retinopatia diabetică, arteriopatia diabetică, nefropatia diabetică, boala cardiovasculară, ulcerările în antecedente, antecedentele de amputații. Nu s-au corelat cu piciorul diabetic următorii factori de risc: sexul masculin, înălțimea pacientului, statusul socio-economic scăzut.

Din analiza datelor teoretice și practice ale acestei lucrări se mai pot emite câteva considerații:

1. Deoarece, în afara ameliorării controlului glicemic, nu există până în prezent evidențe clinice clare privind eficacitatea altor tratamente care ar putea ameliora sau preveni neuropatia, identificarea și tratarea factorilor de risc pentru neuropatie, potențial modificabili (nivelul trigliceridelor serice, IMC, fumatul, alcoolul și hipertensiunea) ar putea scădea prevalența polineuropatiei și piciorului diabetic.

2. Screening-ul permite clinicianului să repartizeze pacientul într-o categorie de risc care dictează atât tipul cât și frecvența intervențiilor necesare. Acești pacienți pot beneficia de anumite intervenții profilactice, printre care măsurile educaționale sunt cele mai importante.

3. Este necesar ca trialurile intervenționale multifactoriale să includă pe viitor în design-ul lor: controlul glicemic, abandonarea fumatului, consumul

moderat de alcool, controlul TA, intervenții asupra profilului lipidic.

4. Medicilor de familie precum și celorlalți specialiști care supraveghează pacienți cu DZ și mai ales pacienți aflați "la risc" pentru apariția piciorului diabetic le revine sarcina screening-ului continuu și a educației permanente a pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. ADLER AI, BOYKO EJ, AHRONI JH et al - *Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy*, Diabetes Care, 1997, 20:1162-1167.
2. BOULTON AJM, GRIES FA, JERVELL J - *Guidelines for the diagnostic and out-patient management of diabetic peripheral neuropathy*, Diabet med, 1998, 15:508-514.
3. BOYKO EJ, AHRONI JH et al - *A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer: the Seattle Diabetic Foot study*, Diabetes Care, 1999, 22:1036-1042.
4. CHATURVEDI N, ABBOTT C, WHALLEY A et al - *Risk of diabetes-related amputation in South Asians vs Europeans in the UK*, Diab Med, 2002, 19:99-104.
5. DYCK PJ, SHERMAN WR, HALLCHER LM et al - *Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose and myo-inositol related to sural nerve morphometry*, Ann Neurol, 1980, 8:590-596.
6. GIUȘE G, NATEA C - *Prevalența factorilor de risc diabetogeni la un lot de diabetici nou descoperiți pe perioada 1997-2002 la CAD Sibiu*, Analele Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli metabolice, vol I, hh, Cluj-Napoca, 2002.
7. HANCU N, VEREȘIU IA et al - *Factorii de risc cardiovascular*, Ed Diab Man, Cluj-Napoca, 1995.
8. IONESCU-TĂRGOVIȘTE C, PENCEA C, SAVU O - *Particularități ale neuropatiei diabetice în România*, Acta Diabetologică Română, Vol 29, 2003.
9. JBOUR AS, JARRAH NS, RADALDEH AM et al - *Prevalence and predictors of diabetic foot syndrome in type 2 diabetes mellitus in Jordan*, Saudi Med J, 2003, 24:761-764.
10. MCCULLOCH DK, CAMPBELL IW, PRESCOTT RJ et al - *Effect of alcohol intake on symptomatic peripheral neuropathy in diabetic man*, Diabetes Care, 1980, 3:245-247.
11. MITCHELL BD, HAWTHORNE VM, VINIK AI - *Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients*, Diabetes Care, 1990, 13:434-437.
12. SINGH N, ARMSTRONG DG, LIPSKY BA - *Preventing Foot Ulcers in Patients with Diabetes*, JAMA Ro, 2005, 293:217-228.
13. SOSENKO JM, SPARLING YH, HU D et al - *Use of the Semmes-Weinstein monofilament in the Strong Heart Study*, Diabetes Care, 1999, 20:1715-1720.



Rezonanța magnetică nucleară în evaluarea cancerului de col uterin

S. Gavriș

Scopul lucrării constă în evaluarea aportului adus de rezonanța magnetică nucleară (RMN) în aprecierea extensiei locale și a prognosticului cancerului de col uterin.

Material și metodă. Studiul clinic retrospectiv efectuat în secția de brachiterapie a IOCN, în perioada ianuarie-decembrie 2002, pe un lot de 18 paciente cu cancer al colului uterin stadiul I și II, confirmate histologic, care au fost explorate prin RMN, pentru aprecierea următorilor parametri: volumul tumoral, extensia parametrială și prezența sau absența adenopatiilor pelvine.

S-a făcut corelarea datelor imagistice cu datele clinice și cu cele furnizate de examenul histologic al pieselor de exereză chirurgicală.

Rezultate. La 17 cazuri (94,44%) s-a evidențiat tumora primară, la 12 cazuri (66,67%) s-a evidențiat tumora primară și adenopatia parametrială, la 10 cazuri (55,55%) s-a evidențiat tumora primară, invazia parametrială și prezența adenopatiilor pelvine.

Concluzii. RMN este metoda imagistică de elecție utilizată în stadializarea preterapeutică a cancerului de col uterin. Corelarea rezultatelor furnizate de RMN cu volumul tumoral și piesa de exereză chirurgicală au arătat o acuratețe a metodei de 92,30% pentru tumorile cu volum tumoral mai mare de 2 cm, iar corelarea cu studiul clinic ne arată o acuratețe de 100% pentru stadiul II și de 71,43% pentru stadiul I.

Cuvinte cheie: cancerul colului uterin, stadializare, rezonanța magnetică nucleară

Aim. The purpose of this study is to evaluate the contribution of magnetic resonance imaging (MRI) in the appreciation of the local extension and the prognosis of cervical cancer.

Material and method. Retrospective clinical study was performed in the brachytherapy department at the Cancer Institute "Prof. I. Chiricuta" Cluj-Napoca between January-December 2002 on 18 patients with cervical cancer stages I and II, confirmed by histopathologic examination and explored by MRI, for the assessment of the following parameters: the size of the tumor, the parametrial invasion, and the presence or the absence of pelvic adenopathy. The imagistic data were correlated with the clinical data and those of the histologic examination of the surgical resected pieces.

Results. The primary tumor was distinguished in 17 cases (94.44%); the primary tumor and the parametrial invasion were distinguished in 12 cases (66.67%); the primary tumor, the parametrial invasion and the pelvic adenopathies were distinguished in 10 cases (55.55%).

Conclusions. MRI is an elective imagistic method used in the pretherapeutic staging of cervical cancer. The correlation of the results provided by MRI with the size of the tumor and the surgical resected piece shows a 92.30% accuracy of the method for a tumor size over 2 cm, and the correlation with the clinical stage shows a 100% accuracy for stage II and a 71.43% accuracy for stage I.

Key words: cervical cancer, staging, magnetic resonance imaging (MRI)

Clasic, cancerul de col uterin se stadializează clinic. Progresele înregistrate în tehnicile imagistice pot aduce informații suplimentare, utile pentru aprecierea extensiei reale a bolii în pelvis, nuanțând conduita terapeutică.

Rezonanța magnetică nucleară este o metodă neinvazivă ce vizualizează structurile interne. Ea nu utilizează radiațiile ionizante, ci utilizează impulsuri de radiofrecvență în prezența unor câmpuri magnetice, riguros controlate. Aceste impulsuri pot da date despre distribuția atomilor de hidrogen în diferite țesuturi și furnizează date despre mișcarea ionilor de hidrogen în apă sau grăsimi.

Rezonanța magnetică nucleară prin rezoluția mărită și prin capacitatea de explorare multiplanară este utilă în evaluarea cancerului de col uterin.

Ea este utilizată pentru determinarea volumului tumoral, determinarea extensiilor parametriale și a invaziei în vezică și rect, evidențierea adenopatiilor pelvine și lombo-aortice, evidențierea hidronefrozei și obstrucțiilor ureterale, precum și a nivelului la care se produc obstrucțiile ureterale și pentru evidențierea metastazelor la distanță (pulmonare și hepatice).^{1,2}

Rezonanța magnetică nucleară se efectuează în secvențele T1 și T2, în plan axial, transversal și sagital. Utilizarea unor noi agenți de contrast, oxid de fier, poate da imagini ale arhitecturii interne a ganglionului limfatic, chiar și la ganglionii de dimensiuni normale. În felul acesta sensibilitatea metodei ar putea fi comparată cu a limfografiei.

Obiectivul constă în evaluarea aportului adus de rezonanța magnetică nucleară în aprecierea extensiei locale și a prognosticului cancerului de col uterin.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am analizat prospectiv un lot de 18 paciente cu cancer al colului uterin stadiul I și II, confirmate histologic care au fost explorate prin rezonanță magnetică nucleară la POLICLINICA ASRO - MEDICA în perioada ianuarie-decembrie 2002, în vederea aprecierii volumului tumoral, al extensiei parametrale respective în vederea determinării prezenței sau absenței adenopatiilor pelvine.

Majoritatea pacientelor (88,89%) au fost operate, practicându-se histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și limfadenectomie tip Wertheim.

Au fost analizați următorii parametri: vârsta pacientelor; volumul tumoral; stadiul clinic; tipul histologic; aportul rezonanței magnetice nucleare; tipul de tratament; piesa de exereză chirurgicală.

Corelarea pieselor de exereză chirurgicală s-a făcut cu stadiul clinic, volumul tumoral și aportul rezonanței magnetice nucleare.

Examinările s-au efectuat cu un aparat MRMAX care are un câmp magnetic de 0,5 Tesla. S-a utilizat bobina de corp "Body Koil" C și secvențele T1 și T2, planurile axiale transversale și sagitale.

Durata examinării a fost de aproximativ 40 minute și a necesitat o bună cooperare din partea pacientei. Investigația nu se recomandă pacientelor cu claustrofobie, peace-maker, implanturi metalice etc.

Substanța de contrast utilizată a fost pe bază de gadolinium.

REZULTATE

• Vârsta pacientelor studiate prin rezonanță magnetică nucleară a fost cuprinsă între 32-60 ani, cu o medie de 42 ani.

• Volumul tumoral a fost cuprins între 0,5-5 cm și este grupat sub 2 cm, între 2-4 cm și peste 4 cm.

Repartiția cazuisticii în funcție de volumul tumoral este reprezentată în Figura 1.

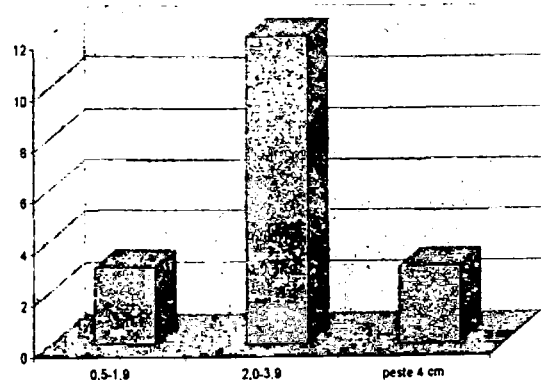


Figura 1. Repartiția cazuisticii în funcție de volumul tumoral

• Stadializarea s-a făcut conform criteriilor FIGO (Figura 2).

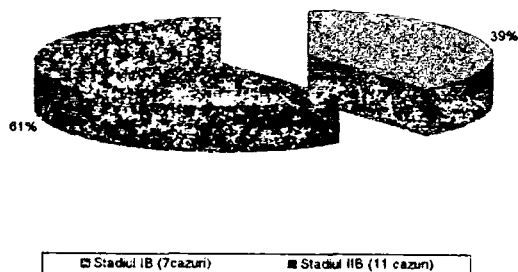


Figura 2. Repartiția cazurilor în funcție de stadiul clinic

- Analiza tipurilor histologice ne arată:
 - 11 cazuri (61,12%) carcinom spinocelular necheratinizant;
 - 5 cazuri (27,78%) carcinom spinocelular cheratinizant;
 - 1 caz (5,55%) adenocarcinom;
 - 1 caz (5,55%) carcinom nediferențiat.

• Rezonanța magnetică nucleară s-a efectuat la toate cele 18 paciente. S-au analizat: volumul tumoral (c), extensia parametrală (p), prezența sau absența adenopatiilor pelvine (g). Rezultatele examinării RMN sunt următoarele:

- la 17 cazuri (94,44%) s-a evidențiat tumora primară;
- la 12 cazuri (66,67%) s-a evidențiat tumora primară și invazia parametrală;
- la 10 cazuri (55,55%) s-a evidențiat tumora primară, invazia parametrală și prezența adenopatiilor pelvine

• Pacientele din acest lot au beneficiat de următorul tip de tratament:

- radioterapie preoperatorie urmată de intervenție chirurgicală - 12 cazuri (66,67%)
- chirurgie urmată de radioterapie - 4 cazuri (22,22%)
- radioterapie exclusivă - 2 cazuri (11,11%).

• Din cele 18 paciente investigate prin rezonanță magnetică nucleară 16 (88,89%) au beneficiat de tratament chirurgical în asociere cu radioterapia. Redăm în tabelul I. rezultatul histopatologic al pieselor de exereză chirurgicală pentru col (c), parametre (p) și ganglioni (g)

• Corelarea stadiului clinic cu RMN și cu piesa de exereză chirurgicală este redată în tabelul II.

• Corelarea volumului tumoral cu RMN și piesa de exereză chirurgicală este redată în tabelul III.

DISCUȚII

Rezonanța magnetică nucleară efectuată la cele 18 paciente a adus beneficii la 17 cazuri, adică în 94,44% din cazuri. Din cele 18 paciente investigate prin RMN,

Tabelul I. Rezultatul histopatologic al pieselor de exereză chirurgicală

Piesa de exereză	Cazuri * - *	Cazuri * + *
Col	2(12.50%)	14(87.50%)
Parametru	6(37.50%)	10(62.50%)
Ganglioni	12(75.00%)	4(25.00%)
Hidronefroză	16(100%)	0

Legenda: " - " = lipsa umorii; " + " = prezența tumorii

Tabelul II. Corelarea stadiului clinic cu RMN și cu piesa de exereză chirurgicală

Stadiu / RMN +/-	RMN +, p.ch +	RMN -, p.ch -	Nr. cazuri
I	5(71.43%)	2(12.50%)	7
II	9(100%)	0	9
Total	14(87.50%)	2(12.50%)	16

Tabelul III. Corelarea volumului tumoral cu RMN și cu piesa de exereză chirurgicală

Volum / RMN +/-	RMN +, p.ch +	RMN -, p.ch -	Nr. cazuri
0.5-1.9 cm.	1(33.33%)	2(66.67%)	3
Peste 2 cm.	12(92.30%)	1(7.70%)	13
Total	13(81.25%)	3(18.75%)	16

doar 16 au beneficiat de tratament chirurgical, și doar la aceste cazuri a fost posibilă evaluarea obiectivă a informațiilor furnizate de RMN.

Acuratețea rezonanței magnetice nucleare, confirmată de examenul histologic al piesei de exereză, în studiul nostru este de 87,50%, comparabilă cu datele din literatura de specialitate.^{9,19}

În studiul nostru RMN a adus informații suplimentare despre col în 94,44% din cazuri despre infiltrarea parametrială în 66,67 % din cazuri și despre extensia parametrială și prezența adenopatiilor în 55,55% din cazuri.

Corelarea RMN-ului cu stadiul clinic și cu piesa de exereză chirurgicală ne arată o acuratețe mai mare a RMN-ului în stadiul II, respectiv 100% față de 71,43% în stadiul I. Această situație se poate explica prin volumul tumoral foarte mic de aproximativ 0,5 cm întâlnit la 2 cazuri din stadiul I.

Tumorile de mici dimensiuni, sub 0,5 cm, pot fi evidențiate doar dacă semnalul cervical este crescut.⁶

Examinarea și după administrarea substanței de contrast permite o mai bună apreciere a volumului tumoral.

Rezonanța magnetică nucleară poate evidenția tumori limitate la col, dar metoda realizează o supraestimare a volumului tumoral în 15-19% din cazuri, datorită fenomenelor edematoase peritumorale.^{9,4}

Rezonanța magnetică nucleară permite de asemenea evidențierea tumorilor cu dezvoltare endocervicală, care nu sunt vizibile colposcopic.²⁰

După Barentsz, tumorile de mici dimensiuni și superficiale (stadiul IA și IB) nu sunt vizualizate prin rezonanță magnetică nucleară; ele nu beneficiază de nici o metodă de explorare imagistică.¹

Corelarea volumului tumoral cu RMN-ul și cu piesa de exereză chirurgicală ne arată o acuratețe mai mare a RMN la cazurile cu volum tumoral mare, astfel: la tumorile cu volum tumoral peste 2 cm, acuratețea RMN a fost de 92.30%, în timp ce la tumorile cu volum tumoral sub 1,9 cm acuratețea RMN a fost de 33,33%. Sheu MH și colaboratorii într-un studiu pe 51 de cazuri constată că acuratețea RMN este în funcție de stadiu și de dimensiunea tumorii; în determinarea stadiului clinic acuratețea RMN a fost de 76,5%, iar în stadiile avansate a fost de 94,18%.¹⁷

Tabelul IV. Rezonanța magnetică nucleară în evaluarea extensiilor parametriale în cancerul de col uterin

Autori	Nr.cazuri	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	Fiabilitate
Hricak, 1988 ⁹	57	89	87	77	94	88
Janus, 1989 ¹¹	22	80	92	88	77	86
Togashi, 1989 ²⁰	39	76	86	81	83	82
Bartoli, 1990 ²	54	90	85	-	-	87
Sironi, 1991 ¹⁸	25	100	80	-	-	88
Kim, 1993 ¹²	196	20	97	50	89	87
Houvenaegel, 1993 ⁸	19	88	76	75	89	82
Subak, 1995 ¹⁹	71	100	94	64	100	94

Legendă: VPP = valoare predictiv pozitivă; VPN = valoare predictiv negativă

Tabelul V. Rezonanță magnetică nucleară în evaluarea ganglionilor pelvini în cancerul de col uterin

Autori	Nr. Cazuri	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	Fiabilitate
Greco, 1989 ⁷	46	38	84	-	-	76
Janus, 1989 ¹¹	22	60	88	60	94	86
Kim, 1993 ¹²	198	24	99	78	88	88
Popovich, 1993 ¹⁵	23	75	100	100	95	95
Subak, 1995 ¹⁸	71	62	91	62	91	86

Legendă VPP = valoare predictiv pozitivă; VPN = valoare predictiv negativă

Într-o metaanaliză a literaturii de specialitate, Bipat și colaboratorii³, observă o sensibilitate a RMN pentru invazia parametrială de 74% iar pentru interesarea ganglionară de 60%, în timp ce Sheu MH și colab.¹⁷ într-un studiu pe 51 de cazuri găsește o acuratețe a RMN în evaluarea invaziei parametriale de 94%, în aprecierea adenopatiilor pelvine de 86,30%, iar în evaluarea stadiului bolii de 76.50%.

Valoarea rezonanței magnetice nucleare în evaluarea extensiei parametriale după diverși autori este prezentată în tabelul IV.^{9,11,20,21,18,12,8,19}

Valoarea rezonanței magnetice nucleare în evaluarea ganglionilor pelvini după diverși autori^{7,11,12,15,19} este prezentată în tabelul V.

În concluzie, RMN este metoda imagistică superioară în evaluarea cancerului de col uterin, stadiile incipiente. Ea este utilă în evaluarea volumului tumoral, extensiilor pelvine și a adenopatiilor pelvine și lomboorice. Acuratețea metodei în stadializare este de aproximativ 90% după diverși autori^{10,14}, comparabilă cu rezultatele studiului nostru.

CONCLUZII

1. Ținând cont de acuratețea RMN în evaluarea cancerului de col uterin și de avantajele privind inocuitatea metodei recomandăm utilizarea RMN ca primă investigație imagistică în cancerul de col uterin stadiile I și II, în ciuda dezavantajelor economice.

2. Informațiile importante aduse de RMN în evaluarea cancerului de col uterin stadiile I și II fac inutilă efectuarea celorlalte metode imagistice, precum urografia, tomografia computerizată în stabilirea mai exactă a volumului tumoral sau chiar a metodelor de investigație invazivă precum cistoscopia și rectoscopia, și care cumulate ar depăși prețul de cost al rezonanței magnetice efectuate per primam. De asemenea utilizând RMN ca investigație princeps bilanțul preterapeutic ar câștiga timp.

3. Aportul substanțelor de contrast (gadolinium) în RMN pentru stadializarea cancerului de col uterin este insuficient cunoscut. Cei mai mulți autori consideră că utilizarea substanțelor de contrast nu aduce avantaje importante față de imaginile efectuate fără substanță de contrast. Se consideră că ele ar fi utile în detectarea tumorilor de mici dimensiuni, în stabilirea mai exactă a volumului tumoral, a invaziei în organele vecine, sau identificarea traiectelor fistuloase.

BIBLIOGRAFIE

1. BARENTSZ J - MR in the evaluation of gynecologic tumor, Review [31 refs], J Belge Radiol, 1995, 78:305-307.
2. BARTOLI JM, MOULIN G, DI STEFANO et al - Uterin cervix cancers staging by magnetic resonance imaging, Ann Radiol, 1990, 33:241-247.
3. BIPAT S, GLAS AS, VAN DER VELDEN J et al - Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review, Gynecol Oncol, 2003, 91:59-66.
4. BURGHARDT E, HOFMANN HM, EBNER F et al - Magnetic resonance imaging in cervical cancer: a basis for objective classification, Gynecol Oncol, 1989, 33:61-67.
5. CRIȘAN N, POP T, DUMITRACHE D - Pelvisul feminin și obstetrică, în: Rezonanță magnetică nucleară în diagnosticul clinic, sub redacția Tiberiu Pop, Ed Medicală, București, 1995, 500-521.
6. FEVERS B, RESBEUT M, FONDRINIER E - Cancers invasifs du col uterin (stades non metastatiques), Editions John Eibbey Furotext, Paris, 1999.
7. GRECO A, MASON P, LEUNG AW et al - Staging of carcinoma of the uterine cervix: MRI-surgical correlation, Clin Radiol, 1989, 40:401-405.
8. HOUVENAEGHEL G, MARTINO M, RESBEUT M et al - Pelvic staging of advanced and recurrent gynecologic cancers: contribution of endosonography, Gynecol Oncol, 1994, 55:393-400.
9. HRICAK H, LACEY CG, SANDLES EG et al - Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings, Radiology, 1988, 166:623-631.
10. HRICAK H - Role of imaging in the evaluation of pelvic cancer, Important Adv Oncol, 1991, 103-133 (ICC).
11. JANUS CL, MENDELSON DS, MOORE S et al - Staging of cervical carcinoma: accuracy of magnetic resonance imaging and computed tomography, Clin Imaging, 1989, 13:114-115.
12. KIM SI I, CHOI BI, HAN IK et al - Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR I in 99 patients, J Comput Assist Tomogr, 1993, 17:633-640.
13. MICHNIEWICZ K, OELLINGER J - Diagnostic imaging in invasive cervical carcinoma: MRI, CT and ultrasonography, Zentralbl Gynakol, 2001, 123:222-228.
14. OZSARLAK O, TJALMA W, SCHEPES E et al - The correlation of preoperative CT, MR imaging and clinical staging (FIGO) with histopathology findings in primary cervical carcinoma, Eur Radiol, 2003, 13:2338-2345.
15. POPOVICH MJ, HRICAK II, SUGIMURA K et al - The role of MR imaging in determining surgical eligibility for pelvic exenteration, Am Roentgenol, 1993, (3):525-531.
16. RONANET JP, DE GRAEF M, TEISSIER JM et al - Imagegerie du Col et du vagin, J Radiol, 2001, 82:1845-1853.
17. SHEU MIL, CHANG CY, WANG ILL - Cervical carcinoma: assessment of parametrial invasion and lymph node metastasis with magnetic resonance imaging, Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 2000, 63:634-640.
18. SIRONI S, BELLONI C, TACCAGNI GL et al - Carcinoma of the cervix: value of MR imaging in detecting parametrial involvement, Am J Roentgenol, 1991, 4:753-756.
19. SUBAK EE, HRICAK H, POWELL CB et al - Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging, Obstet Gynecol, 1995, 86:43-50 (ICC).
20. Togashi K, Hishimura K, Sagoh T et al - Carcinoma of the cervix: staging with MR imaging, Radiology, 1989, 171:245-251.

Sindromul hiperkinetic cu deficit de atenție în Clinica Pediatrică

I. Muntean

Sindromul hiperkinetic cu deficit de atenție (ADHD) este o afecțiune frecventă (3-5% din copii) caracterizată prin dificultăți de atenție și concentrare, hiperactivitate (agitație) și impulsivitate. Sindromul mai este cunoscut sub denumirea de Disfuncție Cerebrală Minimă (MBD). Scopul lucrării a fost stabilirea prevalenței principalelor simptome și aspecte EEG. Lotul constă din 70 copii internați cu diagnosticul de ADHD în perioada 01.01.2001 – 01.11.2005. 74.3% au avut vârsta sub 4 ani, 53% au fost fete și 61% provin din mediul urban. Simptomele comune au fost agitația psiho-motorie, tulburarea ritmului veghe-somn. Alte simptome au fost cefaleea, durerea abdominală recurentă, diverse capricii și tulburări comportamentale. Majoritatea traseelor EEG au avut aspect iritativ. Întreaga literatură arată predominanța netă a afecțiunii la băieți. În lotul nostru, datorită vârstei mici, există o egalitate între sexe. Din antecedente rezultă că acești copii au suferit în perioada perinatală (operație cezariană și administrare de ocitocice la mamă, circulară de cordon, prematuritate). În concluzie, ADHD este o afecțiune frecventă, care merită mai multă atenție din partea pediatrilor. În condițiile în care, în țara noastră, stimulantele (Ritalin) nu sunt admise încă, iar pediatrii sunt deseori primii specialiști care evaluează copilul, aceștia trebuie să recunoască afecțiunea și să cunoască principiile fundamentale ale terapiei comportamentale.

Cuvinte cheie: hiperkinetic, copil

ADHD is a frequent disease (3-5% of children), characterized by concentration and attention difficulties, hyperactivity (nervous) and impulsiveness. This syndrome is also known as Minimal Brain Dysfunction (MBD). The goal of this paper was to establish the prevalence of the main symptoms and other EEG details. The content is represented by 70 children diagnosed with ADHD between 01.01.2001 – 01.11.2005. Out of this 74.3% were under the age of 4; 53% were girls and 61% city dwellers. The common symptoms were headaches, bellyaches, some whims and behavior disorders. Most of the EEG lines had an irritative aspect. The specialty literature shows the incident of the affection preponderantly in boys. In our case, due to pupillage we observe equality between sexes. From their history results that those children have suffered during the perinatal period (cesarean surgery, oxytocics administered to mothers, the circular of umbilical belt, prematurely births). In conclusion, ADHD is a frequent disease which deserves an enhanced attention from pediatricians. Considering that, in our country, stimulants (Ritalin) haven't been approved yet, and pediatricians are often first specialists who assess the child, they must be able to recognize this condition and to know at least the fundamental principle of behaviour therapy.

Key words: hyperactivity, child

Sindromul hiperkinetic cu deficit de atenție (ADHD – Attention Deficit and Hyperactivity Disorder) se definește ca o tulburare caracterizată prin dificultăți de atenție și concentrare, hiperactivitate (agitație) și impulsivitate. Sindromul ADHD mai este cunoscut în practica medicală sub denumirile de sindrom hiperkinetic și disfuncție cerebrală minimă (Minimal brain dysfunction - MBD). În ultimii ani sindromul a fost tot mai mult în atenția atât a medicilor cât și a psihologilor. Studiile din SUA arată o prevalență relativ crescută de 5%-7% la copiii de vârstă școlară (băieții având o probabilitate de 3 ori mai mare de a face sindromul). La vârsta de preșcolar, în țara noastră ar fi în procentaj de 2.5%.^{1,2}

Interesul crescut este datorat și repercursiunilor pe care sindromul le-ar avea la vârsta adultă, unde crează un risc pentru comportamente antisociale (tulburări de conduită, criminalitate, abuz de droguri, dificultăți la locul de muncă).

Scopul lucrării noastre este acela de a sensibiliza medicii pediatri, care în majoritatea cazurilor sunt primii care iau contact cu bolnavul de ADHD.

În conformitate cu diagnostic DSM IV există 3 forme clinice (3 tipuri) ale sindromului.

1. ADHD cu predominanța inatenției (neatenției)
2. ADHD cu predominanța hiperkineziei/impulsivității
3. ADHD mixt (cu ambele elemente).

Vârsta la care se pune diagnosticul este între 7-9 ani, însă primele semne sunt vizibile adesea înainte de 3 ani.

Criteriile de diagnostic sunt stabilite astfel:

A. Fie (1) sau (2):

(1) șase (sau mai multe) din următoarele simptome de *inatenție* au persistat cel puțin 6 luni, într-un grad care este dezadaptiv și discrepant în raport cu nivelul de dezvoltare al copilului:

Inatenția

(a) Eșuează adesea în a da atenția cuvenită detaliilor ori face erori prin neglijență în efectuarea temelor școlare, la serviciu, sau în alte activități;

(b) Adesea are dificultăți în menținerea atenției asupra sarcinilor sau activităților de joc, adesea pare a nu asculta când i se vorbește direct.

(c) Adesea nu se conformează instrucțiunilor și este incapabil să-și termine temele pentru acasă, sarcinile casnice, obligațiile la locul de muncă (datorită comportamentului opoziționist sau incapacității de a înțelege instrucțiunile).

(d) Adesea are dificultăți în organizarea sarcinilor și activităților.

(e) Adesea evită, are aversiune față de / nu este dispus să se angajeze în sarcini care necesită un efort mental susținut (cum ar fi efectuarea temelor în clasă sau acasă).

(f) Adesea pierde lucruri necesare pentru diverse sarcini sau activități (de exemplu jucării, teme pentru acasă, creioane, cărți, instrumente).

(g) Adesea este ușor distras de stimuli irelevanți.

(h) Adesea este uituc la activitățile cotidiene.

(2) Șase (sau mai multe) din următoarele simptome de *hiperactivitate-impulsivitate* au persistat cel puțin 6 luni într-un grad care este dezadaptiv și discrepant în raport cu nivelul de dezvoltare:

Hiperactivitatea

(a) Adesea se joacă mișcându-și în permanență mâinile sau picioarele sau se foiește pe scaun.

(b) Adesea se ridică de pe scaun în clasă sau în alte situații în care este dorit să rămână așezat.

(c) Adesea aleargă sau se cațără excesiv de mult, în situații în care acest lucru este inadecvat (la adolescenți sau la adulți poate fi limitat la senzația subiectivă de neliniște).

(d) Adesea are dificultăți în a se juca sau a se angaja în activități care se desfășoară în liniște.

(e) Adesea este „în continuă mișcare” sau acționează ca și cum „ar fi împins de un motor”.

(f) Adesea vorbește excesiv de mult.

Impulsivitatea

(a) Adesea „trăntește” răspunsuri înainte ca întrebările să fi fost complet formulate.

(b) Adesea are dificultăți în a-și aștepta rândul.

(c) Adesea întrerupe sau deranjează pe alții (de exemplu, intervine în conversațiile sau în jocurile altora).

B. Unele simptome de inatenție sau de hiperactivitate-impulsivitate care au cauzat deteriorarea erau prezente înainte de vârsta de 7 ani.

C. O anumită deteriorare din cauza simptomelor este prezentă în două sau mai multe situații (de exemplu, la școală [sau la serviciu] și acasă).

D. Trebuie să existe deteriorări din punct de vedere clinic privind activitatea școlară, profesională, socială.

E. Simptomele nu pot fi puse pe seama unei tulburări afective, anxioase, disociative sau de personalitate.

Diagnosticul câștigă în precizie când avem simptome înaintea vârstei de 7 ani; când simptomele sunt prezente în mai multe situații (școală, acasă, serviciu); când simptomele nu pot fi puse pe seama unei tulburări afective, anxioase, disociative sau de personalitate.⁶

Etiologia sindromului este multifactorială, cuprinzând factori biologici, psihici și psihosociali. Principalele ipoteze etiologice sunt:

Ipoteza genetică - ar exista o predispoziție spre hiperactivitate transmisă genetic. Se pare că factorii genetici trebuie corelați cu factorii psihosociali pentru ca predispoziția să ducă la ADHD.

Ipoteza organică - o leziune cerebrală minimă dobândită în perioada pre și perinatală ar sta la baza sindromului. De altfel, ADHD este mai frecvent în rândul mamelor care au fumat, au consumat alcool, au avut infecții virale în timpul sarcinii și au născut prematur. Mai sunt incriminate în etiologie afectarea mecanismelor individuale ale cortexului, sistemului limbic, sistemului reticular activator ascendent, dereglări la nivelul neurotransmițătorilor, deficiența în acizi grași esențiali omega 3 și 6 (copiii cu ADHD nu pot converti acizii grași esențiali în acizi grași polinesaturați). Deficitul inhibiției este vinovat de performanțele școlare scăzute și deteriorarea relațiilor interpersonale.

Factorii psihosociali sunt implicați atât în etiologie cât și în menținerea simptomelor. Familia poate exercita influențe negative prin stilul de viață dezorganizat, conflicte maritale, hiperprotecționism. Comportamentul părinților amplifică disfuncția creierului. Influențele sociale constau din: statutul socio-economic precar, instituționalizare, relațiile cu copiii de aceeași vârstă, relațiile cu cadrele didactice.

Putem concluziona că ADHD are la bază o disfuncție neurobiologică a activității creierului care se poate amplifica prin comportamentul defectuos al părinților și a influențelor sociale.⁴⁵

MATERIAL ȘI METODĂ

Materialul este reprezentat de 70 de copii internați cu diagnosticul ADHD în perioada 01.01.2001 - 01.11.2005. Lotul a cuprins în principal vârsta mică, respectiv 74,3% au fost sub vârsta de 4 ani. Distribuția pe sexe a fost fete 53%, băieți 47%, iar pe medii 61% au provenit din mediul urban și 39% din mediul rural. În toate statisticile există o frecvență mai crescută la băieți pe când în lotul nostru au predominat fetele. Acest lucru ni-l explicăm prin faptul că în lot sunt în principal copii de vârstă mică, sub 4 ani.

Părinții ni s-au adresat în absolut toate cazurile pentru agitația psihomotorie a copiilor (70 cazuri). La unii elevi, cu toate că existau semne de inatenție (a

Tabel I. Distribuția simptomelor pe număr de cazuri.

Nr. crt.	Principalele simptome	Nr. cazuri
1.	Agitație psihomotorie	70
2.	Tulburări ale somnului	60
3.	Capricii alimentare	8
4.	Tulburări comportamentale	6
5.	Cefalee paroxistică	4
6.	Durere abdominală recurentă	2
7.	Tuse seacă	2

„uitat să-și facă temele” sau „și-a pierdut cărțile”), părinții puneau lipsa atenției pe seama agitației, a grabei. În cadrul anamnezei mamele au făcut următoarele afirmații:

- „în continuă mișcare”
- „parcă ar fi împins de un motor”
- „face crize de nervi”
- „este neobosit”
- „nu poate sta locului”
- „se fofiește coninuu”
- „ne obosește pe toți”

REZULTATE ȘI DISCUȚII

După cum rezultă, în toate cazurile noastre a predominat sindromul hiperkinetic și nu am înregistrat anamnetic la această vârstă vreun caz de neatenție („copilul visează cu ochii deschiși”).

Al doilea simptom ca frecvență a fost tulburarea de somn; aceasta, constând mai ales din una sau mai multe treziri nocturne. La trezire unii copii plâng, țipă, iar alții au aspectul de copil speriat, unii au bruxism.

În 2 cazuri de durere abdominală recurentă și 2 cazuri de tuse seacă, părinții nu au acordat importanță agitației și au consultat mai mulți medici, însă tratamentul nu a avut nici un rezultat.

Sub aspectul EEG doar în 2 cazuri am înregistrat traseu normal, în rest a fost vorba de trasee iritative pe toate derivațiile sau doar pe unele. În 4 cazuri EEG-ul a arătat focare iritative temporale.

Din antecedente este de reținut numărul mare de mame care au născut prin cezariană sau au primit oclitocice la naștere.

25.7% din copii au avut vârsta peste 4 ani, 10 copii fiind școlari (7-18 ani). Aspectele de diagnostic și de tratament la această vârstă sunt mai complexe. Cei cu ADHD sunt considerați de către profesori și părinți ca fiind „imposibil de stăpânit”, creând probleme prin influența negativă asupra celor de vârsta lor, în ceea ce privește absenteismul, abandonul școlar și actele antisociale.

Copiii cu ADHD au dificultăți la nivel de :

Comportament – sunt neobosiți, nu pot sta locului, vorbesc mult, își asumă riscuri (fiind predispuși la accidente dar și la alcool, droguri).

Relații sociale – nu-și pot face prieteni, nu respectă regulile sociale, nu respectă sentimente, drepturi, proprietatea, obiectele celorlalți; sunt agresivi, dominanți; nu respectă regulile jocurilor, nu-și așteaptă rândul.

Tabel II. Cauzele ADHD distribuite pe nr. de cazuri absolute

Nr.crt.	Cauze ADHD	Nr. de cazuri
I.	Cauze materne	
1.	Sarcină patologică (iminență de avort, hemoragie, infecție în sarcină, alcoolism)	11
II.	Cauze legate de naștere	
2.	Cezariană	14
3.	Travaliu prelungit (ocitocice)	10
4.	Naștere precipitată	5
5.	Naștere prematură (mai mic de 1500g)	5
6.	Naștere pelviană	1
7.	Circulară de cordon	3
8.	Cefalhematom	1
III.	Fară cauze obiective	20

Funcționare cognitivă – nu se poate concentra, deficit al memoriei de scurtă durată, nu anticipă consecințele acțiunilor, tulburări de învățare, de vorbire.

Funcția emoțională – nu-și controlează impulsivitatea, are emoții fluctuante (de la depresie la exaltare, toleranță scăzută la frustrare; „crize de nervi”).

Fizic – au toleranță crescută la durere (care asociată cu asumarea de riscuri) poate duce la răniri.

Mediul școlar favorizează apariția simptomelor de ADHD fiind un mediu solicitant și puțin flexibil. Familia are rol în menținerea simptomelor ADHD prin: existența la părinți a depresiei, agresivității, abuzului de droguri și alcool; expunerea la conflicte maritale a copilului; stilul parental intruziv în timpul primilor ani de viață ai copilului și un săl coercitiv în copilărie și adolescență.

Tratamentul. Pentru 74,3% din bolnavi (< 4 ani) tratamentul medicamentos s-a bazat pe Fenobarbital, Diazepam, Nitrazepam în funcție de simptomatologie. De exemplu, în tulburări de somn: Nitrazepam; în agitație extremă: Fenobarbital+Diazepam; Carbamazepin În medie tratamentul a durat 2 ani cu rezultate foarte bune inclusiv normalizarea traseului EEG. La cei 10 școlari terapia medicamentoasă s-a dovedit mai puțin eficientă sau deloc. Inatenția este mai greu tratabilă.

Medicația stimulantă cu Methylphenidat-HCl (Ritalin) pe durată scurtă ar avea efecte pozitive în 70-80% din cazuri, după datele din literatură. Făcând parte din grupa amfetaminelor, Ritalinul nu este aprobat de a fi utilizat la noi în țară. Recent, a fost autorizată pentru utilizare atomoxetina (Strattera), care este un psihostimulent simpatico-mimetic cu acțiune centrală. Atomoxetina poate fi utilizată doar peste vârsta de 6 ani.

Doza inițială este de 0,5 mg/kg/zi, doză care se menține minimum 7 zile, apoi se poate crește până la 1,8 mg/kg/zi.

La copiii și adolescenții cu greutatea > 70kg doza zilnică este de 40mg. După 7 zile se trece la doza de

80mg/kg/zi ca doză de întreținere. Fiind în experiment, există mai multe scheme. Una din acestea, constă în 3 luni de tratament de atac, 9 luni tratament de întreținere și 6 luni tratament de consolidare. Se pare că reacțiile adverse sunt minore (greață, vărsături, dureri abdominale) și sunt tranzitorii, încetând după 1 lună de tratament.³

La această vârstă (peste 6 ani), tratamentul medicamentos trebuie să fie însoțit de măsuri psihologice, educaționale și sociale. Măsurile se iau prin consilierea psihologului.

BIBLIOGRAFIE

1. DANA TEODORA ANTON, MORARU D, CARDEI E - *Sindromul THADA*, volumul al 7-lea Congres Național de Pediatrie, Galați, 2005, 62-63.
2. DOINEA FELEA - *ADHD în practica de ambulatoriu*, volumul al 7-lea Congres Național de Pediatrie, Galați, 2005, 61-62.
3. Eli Lilly & Co Ltd - *Strattera*, prezentarea produsului, mai, 2005.
4. MIRCEA T - *ADHD o tulburare căreia trebuie să i se acorde importanță*, Medic Ro, 2006, V, 6.
5. OLLENDICK TH, HERSEN M - *Handbook of Child Psychopathology*, Kluwer Academic Publisher, 1998.
6. WHO (DSM IV) - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2004



Inhibarea glicării neenzimatice a proteinelor (albuminei) de către aspirină

Marioara Olariu, Alexandrina Oșan

Lucrarea abordează o problemă actuală, prin faptul că procesul glicării proteinelor are un rol cheie în patogenia diabetului și a complicațiilor determinate de diabet. Concret, studiul efectuat a urmărit aspecte legate de glicarea neenzimatică (GN) a albuminei.

În acest context, s-a studiat și fenomenul de inhibare a glicării neenzimatice sub acțiunea aspirinei.

Metoda experimentală folosită pentru a urmări procesul în desfășurarea lui, a fost metoda colorimetrică (spectrofotometrică), realizând o reacție de culoare cu roșu de bromcrezol și albumină glicată.

Pentru o evaluare cantitativă a proceselor ce se desfășoară s-au efectuat determinări la temperaturi diferite. Din graficele Absorbantă -Timp s-au calculat constantele de viteză și ulterior energiile de activare ale glicării neenzimatice (E_a) și energia de inhibiție (E_i) a glicării neenzimatice în prezența aspirinei.

De menționat, că cele două energii au semne diferite și sunt dependente de pH-ul la care s-au efectuat determinările.

Cuvinte cheie: inhibarea glicării proteinelor, energii de activare, energii de inhibiție

This paper is aimed on one of the up-to-date problem due to the fact that the proteins glycation has an important function in the diabetis. Actually, the performed study has followed aspects that were bonded to the nonenzymatic glycation of the albumine.

Furthermore, it was studied the nonenzymatic glycation inhibition phenomenon under the aspirin action.

The experiemntal method used to survey the occuring process it was the photcolorimetry (spectrophotometry) by realising a color reaction with Bromine-Crezol Red and Glycated Albumine.

For a quantitative evaluation of the developing processes there were performed several detereminations at different temperatures each and from graphical drawings of Absorbantion versus Time there were calculated the reactions speed constants and after that the activation energies of the nonenzymatic glycation (E_a) and the inhibition energies (E_i) of the nonenzymatic glycation in the presence of the aspirin.

There must be mentioned that the two energies have opposite signs, but they are reliant to the pH of the performed samples determinations.

Key words: glycation inhibition of the proteins, the activation energies, the inhibition energies

Cercetările în domeniul glicării neenzimatice a moleculelor biologice urmăresc rezolvarea unora dintre problemele pe care le ridică diagnosticul și terapia diabetului. Glicarea proteinelor în prezența zaharurilor a fost semnalată de Louis Maillard în 1912.^{1,2} Din punct de vedere chimic au loc succesiv mai multe procese care din reversibile pot deveni ireversibile, toate aceste reacții și cinetica lor este cunoscută sub genericul de „reacții Maillard”. Glicarea neenzimatică deși nu este cauza majoră a senescentei, acumularea unor proteine glicate influențează negativ o serie de procese biologice cu consecințe în agravarea bolilor cardio-vasculare și neurologice (astfel rețin atenția retinopatia diabetică, nefropatia, neuropatia, etc.).^{2,4,6,7,9-16}

Numeroși compuși s-au dovedit a fi capabili de a inhiba procesul de glicare, dar încă nu există medicamente cu adevărat eficiente din acest punct de vedere.³

Scopul cercetării a fost acela de a urmări *in vitro* aspectele legate de glicarea neenzimatică a proteinelor (albuminei). În același context am studiat și fenomenul de inhibiție a glicării sub acțiunea medicamentelor (aspirina).

MATERIAL SI METODĂ

Pentru a urmări glicarea proteinelor *in vitro* am folosit drept proteină, albumina și glucid, glucoza.

Evidențierea gradului de glicare s-a realizat, folosind tehnica spectrofotometriei diferențiale, cu ajutorul colorantului bromcrezol purple, care are afinitate mai scăzută pentru albumina glicată față de forma neglicată.

Determinări spectrofotometrice preliminare, în care s-au modificat concentrațiile albuminei, glucozei ca și raportul acestora, concentrația colorantului, pH-ul soluțiilor, temperatura de lucru, ne-au impus concluzia că, pentru a obține rezultate reproductibile, este necesară menținerea constantă a următorilor parametri fizico-chimici: lungimea de undă 600 nm, pH-ul, temperatura și o concentrație ridicată a glucozei. În consecință s-au preparat reactivii stoc după cum urmează:

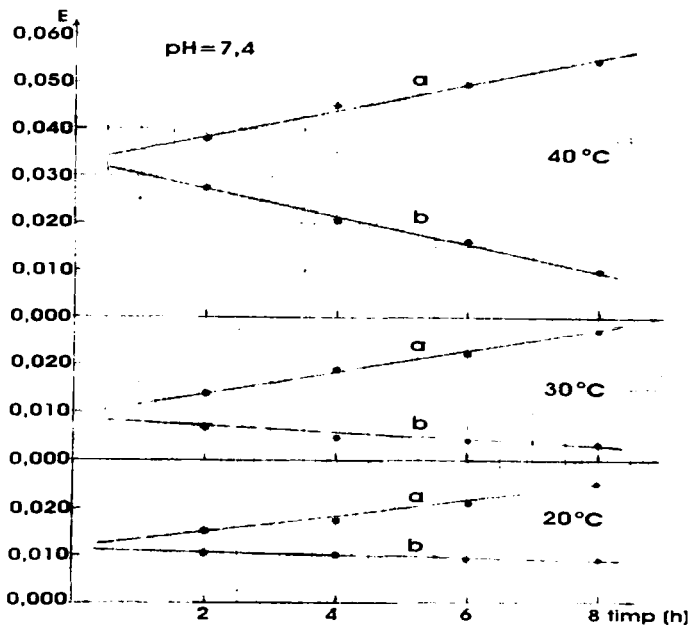


Figura 1. Graficul absorbantă - timp (A - t) pentru sistemele conținând:

Curba a: 5 ml albumină 0,42%; 2,5 ml glucoză 1,8%; 2,5 ml tampon pH = 7,4; 20 ml indicator (roșu de bromcrezol) 10^{-2} mM, Curba b: 5 ml albumină 0,42%; 2,5 ml glucoză 1,8% cu aspirină 10^{-4} M; 2,5 ml tampon pH = 7,4; 20 ml indicator (roșu de bromcrezol) 10^{-2} mM

- albumină 0,42% (în apă bidistilată)
- glucoză 1,8% (în apă bidistilată)
- bromcrezol purple 0,1mM (în apă bidistilată) din care s-a folosit soluție diluată 10^{-2} mM

- tampon fosfat (Sörensen): KH_2PO_4 și Na_2HPO_4
- soluție de aspirină 10^{-3} și 10^{-4} M

Măsurătorile experimentale ale absorbantelor s-au efectuat la 4 valori de pH respectiv 7,0; 7,4; 7,8 și 8,2 (realizate cu tampon Sörensen), la temperaturile de 20,30 și 40°C și la un interval de 2 ore (timp de 8-10 ore).

REZULTATE

Din graficele rezultate prin reprezentarea absorbantelor în funcție de timp, similare cu cele din figura 1 și 2, s-au calculat parametrii cinetici ai procesului.⁵ Parametrii calculați au fost constantele de viteză și energiile de activare pentru reacția neînhibată și inhibată cu aspirină.

Constantele de viteză s-au calculat după relația:

$$k = 2,303 \frac{\lg A_2 - \lg A_1}{t_2 - t_1}$$

unde: A_1 , A_2 sunt valorile absorbanțelor corespunzătoare timpilor t_1 și t_2 citite de pe grafic, t_1 , t_2 sunt timpuri, în secunde, la care s-a făcut determinarea.

Din grafice am citit patru valori ale absorbantelor (A). Diferența $t_2 - t_1$ fiind întotdeauna de 2 ore pentru calculul constantei de viteză, obținem relația:

$$k = \frac{2,303}{7200} \lg \frac{A_2}{A_1} = 3,198 \cdot 10^{-4} \lg \frac{A_2}{A_1}$$

S-au obținut astfel câte trei valori ale constantelor k. Energia de activare se calculează după formula:

$$E_a = R \ln \frac{k_2}{k_1} \cdot \frac{T_2 \cdot T_1}{T_2 - T_1} \text{ KJoule/mol}$$

Prin înlocuirea lui R și transformarea ln cu lg obținem:

$$E_a = 19,147 \cdot 10^{-3} \lg \frac{k_2}{k_1} \cdot \frac{T_1 \cdot T_2}{T_2 - T_1} \text{ KJoule/mol}$$

În tabelul I sunt redată valorile constantelor de viteză calculate la pH=7,0 și temperaturile menționate pentru reacția neînhibată ($C_{\text{aspirină}}=0$) și în prezența aspirinei în concentrație 10^{-4} mol/l și 10^{-5} mol/l.

În tabelele II, III și IV sunt redată valorile constantelor de viteză pentru reacția neînhibată și valori ale pH-ului: 7,4; 7,8 și respectiv 8,2.

Din valorile constantelor de viteză s-au calculat energiile de activare ale proceselor de glicare în absența inhibitorului și în prezența lui ($C_{\text{aspirină}}=10^{-4}$ mol/l), (Tabelul V).

Pentru calcularea energiilor de activare, redată în tabelul V, s-au folosit constantele obținute la temperaturile de 20 și 30°C ($T_1 = 293$ K, $T_2 = 303$ K) după 2 respectiv 4 ore. Tot în tabelul V sunt cuprinse energiile de inhibiție calculate.

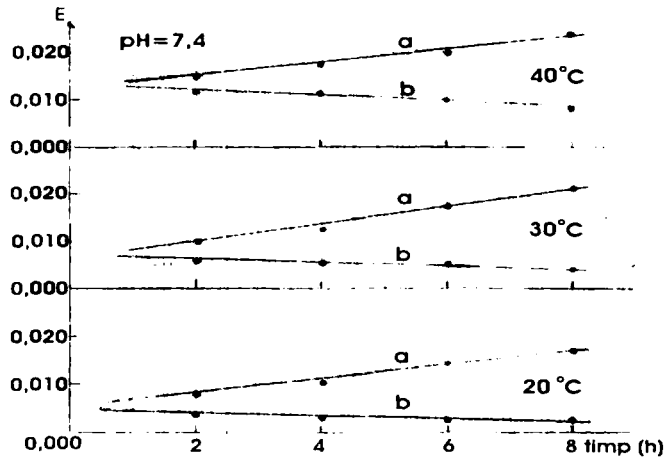


Figura 2. Graficul absorbantă - timp (A - t) pentru sistemele conținând:
Curba a: 5 ml albumină 0,42%; 2,5 ml glucoză 1,8%; 2,5 ml tampon pH = 7,4; 20 ml indicator (roșu de bromcrezol) 10⁻² mM, Curba b: 5 ml albumină 0,42%; 2,5 ml glucoză 1,8% cu aspirină 10⁻⁵ M, 2,5ml tampon pH=7,4; 20ml soluție indicator (roșu de bromcrezol) 10⁻²mM

Tabelul I. Valorile calculate ale constantelor de viteză la pH =7,0

pH=7		C _{aspirină} =0		C _{aspirină} =10 ⁻⁴ mol/l	C _{aspirină} =10 ⁻⁵ mol/l
Temperatura	Timpul (ore)	k	k	k	k
1	2	3	4	5	
293 K	2	2,443 10 ⁻⁵	7,483 10 ⁻⁶	-	
	4	2,077 10 ⁻⁵	7,931 10 ⁻⁶	-	
	6	1,806 10 ⁻⁵	8,314 10 ⁻⁶	-	
	8				
303 K	2	3,099 10 ⁻⁵	7,509 10 ⁻⁶	1,855 10 ⁻⁵	
	4	2,141 10 ⁻⁵	7,938 10 ⁻⁶	2,141 10 ⁻⁵	
	6	1,855 10 ⁻⁵	8,419 10 ⁻⁶	5,631 10 ⁻⁵	
	8				
313 K	2	3,099 10 ⁻⁵	26,960 10 ⁻⁶	1,635 10 ⁻⁵	
	4	2,696 10 ⁻⁵	39,950 10 ⁻⁶	1,854 10 ⁻⁵	
	6	2,257 10 ⁻⁵	29,350 10 ⁻⁶	2,141 10 ⁻⁵	
	8				

Tabelul II. Valorile calculate ale constantelor de viteză la pH =7,4

pH=7,4		C _{aspirină} =0	C _{aspirină} =10 ⁻⁴ mol/l	C _{aspirină} =10 ⁻⁵ mol/l
Temperatura	Timpul (ore)	k	k	k
1	2	3	4	5
293 K	2	4,422 10 ⁻⁵	6,173 10 ⁻⁶	3,995 10 ⁻⁵
	4	3,349 10 ⁻⁵	6,461 10 ⁻⁶	2,532 10 ⁻⁵
	6	2,696 10 ⁻⁵	6,776 10 ⁻⁶	3,099 10 ⁻⁵
	8			
303 K	2	3,995 10 ⁻⁵	20,080 10 ⁻⁶	1,208 10 ⁻⁵
	4	3,099 10 ⁻⁵	16,358 10 ⁻⁶	1,323 10 ⁻⁵
	6	2,532 10 ⁻⁵	18,545 10 ⁻⁶	1,463 10 ⁻⁵
	8			
313 K	2	2,077 10 ⁻⁵	30,992 10 ⁻⁶	1,208 10 ⁻⁵
	4	1,806 10 ⁻⁵	39,955 10 ⁻⁶	1,323 10 ⁻⁵
	6	1,598 10 ⁻⁵	49,537 10 ⁻⁶	1,463 10 ⁻⁵
	8			

Tabelul III. Valorile calculate ale constantelor de viteză la pH =7,8

pH=7,8		Caspinnă=0	Caspinnă=10 ⁻⁴ mol/l	Caspinnă=10 ⁻⁵ mol/l
Temperatura	Timpul (ore)	k	k	k
1	2	3	4	5
293 K	2	3,428 10 ⁻⁵	2,141 10 ⁻⁵	1,635 10 ⁻⁵
	4	2,386 10 ⁻⁵	2,935 10 ⁻⁵	1,854 10 ⁻⁵
	6	2,036 10 ⁻⁵	3,202 10 ⁻⁵	2,140 10 ⁻⁵
	8			
303 K	2	3,554 10 ⁻⁵	4,519 10 ⁻⁵	1,029 10 ⁻⁵
	4	3,188 10 ⁻⁵	8,597 10 ⁻⁵	1,111 10 ⁻⁵
	6	2,591 10 ⁻⁵	17,399 10 ⁻⁵	1,208 10 ⁻⁵
	8			
313 K	2	2,050 10 ⁻⁵	4,573 10 ⁻⁵	-
	4	1,786 10 ⁻⁵	8,155 10 ⁻⁵	-
	6	1,367 10 ⁻⁵	16,725 10 ⁻⁵	-
	8			

Tabelul IV. Valorile calculate ale constantelor de viteză la pH =8,2

pH=8,2		Caspinnă=0	Caspinnă=10 ⁻⁴ mol/l	Caspinnă=10 ⁻⁵ mol/l
Temperatura	Timpul (ore)	k	k	k
1	2	3	4	5
293 K	2	2,406 10 ⁻⁵	1,029 10 ⁻⁵	1,635 10 ⁻⁵
	4	1,775 10 ⁻⁵	1,702 10 ⁻⁵	1,855 10 ⁻⁵
	6	1,574 10 ⁻⁵	1,941 10 ⁻⁵	2,141 10 ⁻⁵
	8			
303 K	2	1,425 10 ⁻⁵	2,883 10 ⁻⁵	3,995 10 ⁻⁵
	4	1,293 10 ⁻⁵	3,643 10 ⁻⁵	5,631 10 ⁻⁵
	6	1,183 10 ⁻⁵	4,953 10 ⁻⁵	9,627 10 ⁻⁵
	8			
313 K	2	0,817 10 ⁻⁵	2,320 10 ⁻⁵	3,099 10 ⁻⁵
	4	0,958 10 ⁻⁵	2,787 10 ⁻⁵	3,995 10 ⁻⁵
	6	0,896 10 ⁻⁵	3,490 10 ⁻⁵	5,631 10 ⁻⁵
	8			

Tabelul V. Valorile medii ale energiilor de activare a glicării E_a și a energiilor de inhibiție E_i în prezența aspirinei

pH	E _a (2ore)		E _a (4ore)		E _i (2 ore)		E _i (4 ore)
	KJ/mol	KJ/mol	KJ/mol	KJ/mol	KJ/mol	KJ/mol	
1	2	3	4	5	6	7	
7	17,559	2,240	0,256	0,065	-17,303	-2,185	
7,4	-7,490	-5,727	87,077	68,577	94,567	74,304	
7,8	2,664	21,392	55,147	79,338	52,530	57,946	
8,2	-38,668	-23,389	76,056	56,179	114,724	79,568	

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Reacțiile Maillard fiind din punct de vedere chimic o succesiune de reacții, fiecare poate fi influențată de parametrii fizico-chimici existenți în condițiile de lucru.

Pentru a face să avanseze procesul de glicare am lucrat cu o concentrație mare de glucoză, ceea ce ne-a permis să observăm modificări ale extincției pe o perioadă de timp mai scurtă.

Urmărirea proceselor în condiții de pH diferite a dus la obținerea unor valori ale constantelor de viteză diferite, care scad ușor în timp, pe măsură ce procesul glicării avansează (coloanele 3 din tabelele I, II, III, IV).

În cazul în care am folosit ca inhibitor al glicării aspirina la o concentrație de 10⁻⁴ mol/l se observă o creștere a valorilor constantelor de viteză pe măsură ce

timpul de reacție crește, deci glicarea avansează (coloanele 4 din tabelele I, II, III, IV). Micșorarea concentrației aspirinei la 10⁻⁵ mol/l arată aceeași tendință de creștere a constantelor de viteză în timp, deși nu întotdeauna au putut fi calculate (coloanele 5 din tabelele I, II, III, IV).

Dacă ne referim la influența temperaturii trebuie să avem în vedere că, în procesul de glicare intervin mai multe reacții succesive, fiecare condiționate de temperatură, și că modificările de temperatură influențează comportarea proteinei.

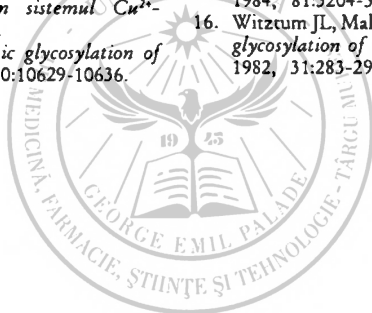
Energiile de activare (calculate) ale procesului în ansamblu arată că în cazul reacțiilor neinhubate acestea au valori mici, fie pozitive, fie negative, (tabelul V coloanele 2, 3) și pozitive și mult mai mari în cazul reacției inhibitate (tabelul V coloanele 4, 5).

Valorile energiilor de activare obținute în cazul în care în sistem intervine aspirina pot constitui o apreciere cantitativă a gradului de inhibiție a glicării. Cu cât energia de activare are valori mai mari cu atât gradul de inhibiție este mai mare.

Se poate aprecia ca măsură a energiei de inhibare E_i , diferența între energia de activare a reacției în prezența inhibitorului și energia de activare în lipsa inhibitorului, valori redată în (tabelul V coloanele 6, 7). Se relevă din valorile calculate ale energiei de inhibiție dependența marcantă de pH.

BIBLIOGRAFIE

1. BAILEY AJ, KENT MJC - *The Maillard reaction in aging*, Diabetes and Nutrition, Edit JW Baynes, VM Monnier, New York, 1989, 109.
2. BERTUCCI C, CANEPA A et al - *Glycosylation of human serum albumin: characterisation of structure and properties the chain with IR and CD spectroscopy*, Bull Chim Farm, 1997, 136:400-406.
3. CHIOU YJ, TOMER KB et al - *Effect of nonenzymatic glycation of albumin and superoxyde dismutase by glucuronic acid and suprofen acyl glucuronide on their functions in vitro*, Chem Biol Interact, 1999, 121:141-159.
4. COHEN MP, LING KU - *Inhibition of fibronectine binding to matrix components by nonenzymatic glycosylation*, Diabetes, 1984, 33-97.
5. GOINA T, MARIOARA OLARIU, ALEXANDRINA OȘAN - *Studiul potențiomtric și spectrofotometric în sistemul Cu^{2+} -Glutamat*, Rev Med, 1983, 1-2:116-120.
6. IBERG N, FLUCKIGER R - *Nonenzymatic glycosylation of albumin in vivo*, J Biol Chem, 1985, 260:10629-10636.
7. JEBELEANU GH, DRONCA MARIANA, MOȚOCU M et al - *Aspecte ale glicozilării neenzimatică a proteinelor serice în diabetul zaharat*, Al X-lea Simpozion Național „Zilele de diabetologie”, Tg-Mureș, 25-26 mai 1985.
8. MAILLARD LC - *Reaction generale des acides amines sur le sucre: ses consequences biologiques*, C R Acad Sci, 1912, 154:66-70.
9. MANDARINO LJ - *Current hypotheses for the biochemical basis of diabetic retinopathy*, Diabetes Care, 1992, 15:1892-1901.
10. MONNIER V - *Glycosylation non-enzymatique de proteines. Complications du diabete, du vieillissement et de insuffisance renale*, La Presse Medicale, 1993, 22:1413-1418.
11. MONNIER VM, MIYATA S, NAGARAJ RH et al - *Relevance of the early and advanced Maillard reaction in diabetic neuropathy*, Diabetic Medicine, 1993, 10:1902-1925.
12. MOȚOCU M, DUȚU AL, DUMA V et al - *Glicozilarea neenzimatică a proteinelor în patogeneza complicațiilor diabetului zaharat*, Clujul Medical, 1986, 1:23-28.
13. NEGLIA CI, COHEN HJ, GARBERT AR et al - *Characterization of glycated proteins by NMR spectroscopy. Identification of specific sites of protein modification by glucose*, J Biol Chem, 1985, 260:5406-5410.
14. SHAKLAI N, GARLICK RL, BUNN HF - *Nonenzymatic glycosylation of human serum albumin alters its conformation and function*, J Biol Chem, 1984, 259:3812-3817.
15. WITZTUM JL, STEINBRECHER UP, KESANIEMI YA et al - *Autoantibodies to glycosylated proteins in the plasma of patients with diabetes mellitus*, Proc Natl Acad Sci USA, 1984, 81:3204-3208.
16. WITZTUM JL, MAHONEY EM, BRANKS MJ et al - *Nonenzymatic glycosylation of LDL alters its biologic activity*, Diabetes, 1982, 31:283-291.



Anemia ca factor prognostic pentru supraviețuirea bolnavilor vârstnici cu limfoame non-Hodgkin agresive

G. Oltean, Smaranda Demian, I. Macarie, Marcela Cîndea, Ruxandra Rogoșcă

La 134 de bolnavi în vârstă de peste 60 de ani cu limfoame non-Hodgkin agresive anemia a fost înregistrată în 26,11% din cazuri. După 6 cicluri de chimioterapie a fost obținut un răspuns complet în 54,47% și un răspuns parțial în 42,53% din cazuri. Rata CR a fost mai mare la pacienții fără anemia (57,57%) decât la cei cu anemia (45,71%). Recăderea de boală la 6 luni după tratament a fost constatată la 6,25% din cazurile fără anemia și la 22,85% din cazurile cu anemia la diagnostic sau după chimioterapie. Ratele recăderilor la 12 luni au fost de 23,43%, respectiv 59,99%. Supraviețuirea la 3 ani a fost de 57,81% la pacienții fără anemia, 34,28% la cei cu anemia la diagnostic ($p < 0.005$) și 45,71% la cazurile cu anemia după chimioterapie ($p > 0.005$). Ratele de supraviețuire la 5 ani la aceste grupuri au fost de 29,68%, 8,57% și 17,14%. La pacienții cu LDH crescută, supraviețuirea la 3 ani a fost mai redusă (23,80%) decât la cazurile cu valori ale LDH normale la diagnostic (50%). Atât anemia la diagnostic cât și cea postchimioterapie influențează nefavorabil evoluția bolii și supraviețuirea. Corectarea anemiei poate îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții bolnavilor vârstnici cu LNH agresive.

Cuvinte cheie: limfoame non-Hodgkin agresive, anemia

Baseline anemia was present in 134 cases, 26.11% of the patients, who were older than 60 with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). After completion of 6 cycles of chemotherapy, a complete response was reached in 54.47%, and a partial response in 42.53% of cases. CR rate was higher in patients without anemia (57.57%) than in cases with anemia (45.71%). Six months after treatment completion, 6.25% of cases without anemia and 22.85% of cases with baseline or post chemotherapy anemia were in relapse. Relapse rates after 12 months were 23.43% and 59.99%. The survival rates for a 3-year period were 57.81% of patient without anemia, 34.28% of patients with baseline anemia ($p < 0.005$), and 45.71% of cases with post chemotherapy anemia ($p > 0.005$). 5-year survival rates of these groups were of 29.68%, 8.57%, and 17.14%, respectively. In anemic patients having concomitant high abnormal level of LDH, the 3-year survival rate was lower (23.80%) than in cases with normal baseline LDH value (50%). Both, baseline and post chemotherapy anemia are poor prognostic factors influencing the outcome and the survival of patients. The correction of anemia could improve the survival rate and the quality of life of elderly patients with aggressive NHL.

Key words: aggressive non-Hodgkin's lymphoma, anemia

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) agresive au o evoluție mai nefavorabilă decât formele indolente de malignitate scăzută. La pacienții vârstnici, LNH agresive pot avea o evoluție mai severă, cu o supraviețuire mai scurtă, în comparație cu pacienții mai tineri suferind de aceeași boală.⁴ Acest lucru este explicat prin existența, la persoanele în vârstă, a unor factori de prognostic nefavorabili, cum ar fi rezerva mai scăzută a măduvei osoase, coexistența altor suferințe cronice (cardiace, pulmonare, hepatice) și imunitatea mai redusă.⁷

Prognosticul bolnavilor cu LNH agresive este apreciat cu ajutorul Indicelui Prognostic Internațional (IPI) care ia în calcul vârsta bolnavilor, stadiul bolii, numărul de arii ganglionare afectate, statusul de performanță, valorile lactatdehidrogenazei (LDH) serice. Deși anemia nu este inclusă ca un parametru aparte în IPI, mai multe lucrări recente din literatura de specialitate sugerează că prezența anemiei în momentul precizării diagnosticului reprezintă un factor de prognostic nefavorabil pentru evoluția LNH.^{14,15} Acest aspect pare să fie mai pregnant evidențiat în cazul bolnavilor vârstnici suferinzi de LNH agresive.

Scopul prezentului studiu a fost acela de a evalua prezența anemiei, ca factor prognostic, la bolnavi cu LNH agresive, prin prisma evoluției bolii și a supraviețuirii acestor bolnavi.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat la nivelul Compartimentului de Hematologie al Clinicii Medicale 1 Tg.-Mureș și a analizat, retrospectiv, bolnavii cu LNH agresive diagnosticați și tratați în perioada 1995-2004. Au fost studiați 134 de bolnavi (69 de bărbați și 65 de femei) în vârstă de peste 60 de ani (limite între 60-76 de ani) la care diagnosticul a fost precizat prin examen histopatologic, în majoritatea cazurilor fiind efectuate și examinări imunohistochimice. Din punct de vedere histologic au fost înregistrate următoarele tipuri de LNH agresive: limfom difuz cu celule mari B (73,13%), limfom imunoblastic (9,70%), limfom limfoblastic (4,47%), limfom anaplastic (2,98%), limfom cu celule de manta (1,49%) și limfom T periferic (8,20%).

În urma acțiunilor de stadializare a bolii (precizarea extinderii acesteia) care au cuprins un examen clinic amănunțit îndeosebi a arilor ganglionare, examinări radiologice și computer-tomografice toracice, ecografie și/sau tomografie computerizată abdominală, biopsie osteomedulară cu examinări histologice și imunohistochimice, majoritatea bolnavilor au fost încadrați în stadii avansate de boală: 19,40% în stadiile I-II, 42,53% în stadiul III și 38,05% în stadiul IV (Tabelul I).

Tabelul I. LNH agresive înregistrate la bolnavii în vârstă în funcție de stadiul bolii

Stadiul bolii	Nr. bolnavi	%
Stadiile I-II	26	19,40
Stadiul III	57	42,53
Stadiul IV	51	38,05

prezentau anemie 15,38% din bolnavii aflați în stadiile I-II, 19,29% din bolnavii aflați în stadiul III și 39,21% din cei încadrați în stadiul IV de boală (Figura 1). Astfel, 31 din cei 35 de bolnavi anemici (88,57%) erau în stadiile III/IV de boală.

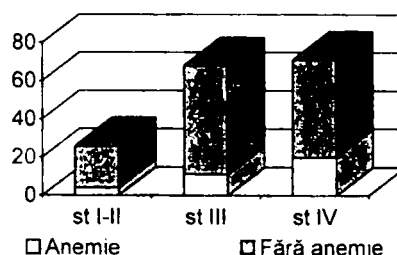


Figura 1. Incidența anemiei la diagnostic în funcție de stadiul bolii

Anemia înregistra valori ale hemoglobinei sub 10 g/dl în 20,89% din cazuri, iar în 5,22% din cazuri valorile hemoglobinei erau sub 8 g/dl. În 4,47% din cazuri a fost înregistrată o anemie hemolitică autoimună cu test Coombs pozitiv (Tabelul II).

Tabelul II. Incidența anemiei și valorile hemoglobinei la diagnosticul bolii

	Hb < 10 g/dl (28 pts; 20,89%)	Hb < 8 g/dl (7 pts; 5,22%)
st I-II	4 (14,28%)	1 (14,28%)
st III	10 (35,71%)	3 (42,86%)
st IV	14 (50%)	6 (85,71%)

Bolnavii analizați au fost supuși tratamentului citostatic. Toți bolnavii au primit 6 cicluri lunare de polichimioterapie tip CHOP (intravenos, ziua 1: ciclofosamidă 750 mg/m², Farmorubicin 50 mg/m², Vincristin 1,4 mg/m²; Prednison 60mg/m² per oral în zilele 1-5). Au fost înregistrate valorile hemogramei complete (îndeosebi a hemoglobinei și hematocritului) și date ale parametrilor de biochimie, atât la diagnostic, cât și după fiecare ciclu de polichimioterapie citostatică.

Au fost urmărite și studiate următoarele aspecte:

- incidența și gradul anemiei la diagnostic, pe stadii de boală, după tipul histologic de LNH agresiv și în funcție de durata chimioterapiei (după 3 și după 6 cicluri aplicate)

- corelația anemiei cu recăderile de boală și cu supraviețuirea bolnavilor

- studiul supraviețuirii bolnavilor anemici cu LNH agresive în funcție de valorile LDH serice.

Datele au fost prelucrate statistic folosind testul Chi pătrat.

REZULTATE

În momentul diagnosticului, anemia a fost prezentă la 35 de bolnavi (26,11%). După stadiul bolii,

Situația bolnavilor anemici, după gradul anemiei și după tipul histopatologic de LNH agresiv, este prezentată în tabelul III. Se observă că 28 din cei 35 bolnavi anemici aveau valori ale hemoglobinei sub 10 g/dl și doar 7 din cei 35 de bolnavi aveau o anemie sub 8 g/dl.

Tabelul III. Incidența anemiei după tipul histologic și valorile hemoglobinei

Tip histologic	Hb<10g/dl	Hb>10g/dl	Total
Difuz cu celule mari B (N=98)	18	5	23 (23,46%)
Imunoblastic (N=13)	4	1	5 (38,46%)
Limfoblastic (N=6)	2	1	3 (50%)
Anaplastic (N=4)	1	-	1
Cu celule de manta (N=2)	1	-	1
T periferic (N=11)	2	-	2 (18,18%)
Total	28 (20,89%)	7 (5,22%)	35 (26,11%)

După aplicarea a șase cicluri lunare de polichimioterapie, 54,47% dintre bolnavi au obținut un răspuns complet, 42,53% din cazuri un răspuns parțial, pe când 2,98% dintre bolnavi nu au avut un răspuns terapeutic. Rata remisiunilor complete a fost mai mare la bolnavii fără anemie în momentul diagnosticului (57,57%) comparativ cu cei la care anemia era prezentă (45,71%) (Tabelul IV).

Tabelul IV. Ratele răspunsului terapeutic după chimioterapie

	Pacienți fără anemie (N=99)	Pacienți cu anemie (N=35)	Total (N=134)
RC	57 (57,57%)	16 (45,71%)	73 (54,47%)
RP	41 (41,41%)	16 (45,71%)	57 (42,53%)
NR	1 (1,01%)	3 (8,57%)	4 (2,98%)

(RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial; NR = neresponsivi)

După 3 cicluri de chimioterapie, se înregistrează deja un răspuns complet la 61,40% din cei 57 de bolnavi fără anemie cu răspuns complet și la 31,25% din cei anemici cu răspuns complet ($p < 0.005$). După administrarea a 3 cicluri CHOP, 54,79% din bolnavii cu răspuns terapeutic complet înregistrează deja acest răspuns (Tabelul V).

Tabelul V. Ratele răspunsului terapeutic după 3 și 6 cicluri de chimioterapie

	După 3 cicluri	După 6 cicluri
Pacienți fără anemie (CR=57)	35 (61,40%)	22 (38,59%)
Pacienți cu anemie (CR=16)	5 (31,25%)	11 (68,75%)
	40 (54,79%)	33 (45,20%)
	$p < 0.005$	

După aplicarea celor 6 cicluri de chimioterapie, 35 din bolnavii inițial fără sindrom anemic (35,35%) au fost diagnosticați cu prezența anemiei (22,22% cu valori ale hemoglobinei sub 10 g/dl și 13,12% cu hemoglobină sub 8 g/dl) (Tabelul VI).

Tabelul VI. Incidența anemiei după chimioterapie

	La diagnostic	După chimioterapie
Pacienți anemici	35 (26,11%)	70 (52,23%)
Pacienți fără anemie	99 (73,88%)	64 (47,76%)
35 din 99 pts	- Hb < 10 g/dl	22 (22,22%)
	- Hb > 10 g/dl	13 (13,12%)

Studiind recăderea bolii la șase luni după terminarea tratamentului, 6,25% din bolnavii fără anemie și 22,85% din cei cu prezența sindromului

anemic în momentul diagnosticului sau după polichimioterapie, prezentau semne ale recăderii bolii. Acest aspect, precum și rata recăderilor de boală la 12 luni sunt prezentate în tabelul VII.

Tabelul VII. Rata recăderilor de boală

	6 luni	6-12 luni	Total
Pacienți fără anemie (N=64)	4 (6,25%)	11 (17,18%)	15 (23,43%)
Anemie bazală (N=35)	5 (14,28%)	7 (20%)	12 (34,28%)
Anemie după CHT (N=35)	3 (8,57%)	6 (17,14%)	9 (25,71%)
Total (N=134)	12 (8,95%)	24 (17,91%)	36 (26,86%)

Supraviețuirea la 3 ani și la 5 ani de zile este prezentată în tabelul VIII. La 3 ani de la terminarea tratamentului erau în viață 57,81% din bolnavii fără anemie inițială și numai 34,28% din cei inițial anemici ($p < 0.005$), dar și 45,71% din cazurile cu anemie apărută după chimioterapie ($p > 0.005$, NS).

Tabelul VIII. Supraviețuirea (SV) bolnavilor vârstnici cu LNH agresive

	SV la 3 ani	SV la 5 ani
Fără anemie ¹ (N=64)	37 (57,81%)	19 (29,68%)
Cu anemie bazală ² (N=35)	12 (34,28%)	3 (8,57%)
Anemie după CHT (N=35)	16 (45,71%)	6 (17,14%)
TOTAL (N=134)	(48,50%)	28 (20,89%)
	1 vs 2: $p < 0.005$	

Bolnavii vârstnici cu LNH agresive având pe lângă anemie și valori inițial crescute ale LDH serice înregistrează o rată a supraviețuirii la 3 ani mai scăzută (23,80%) decât bolnavii cu valori normale ale LDH (50%) (tabelul IX).

Tabelul IX. Supraviețuirea în funcție de anemie și valorile LDH

	SV la 3 ani	SV la 5 ani	Total
Pacienți anemici cu LDH crescut (N=21)	5 (23,80%)	—	5 (23,80%)
Pacienți anemici cu LDH normal (N=14)	7 (50%)	3 (21,42%)	10 (71,42%)
TOTAL (n=35)	12 (34,28%)	3 (8,57%)	15 (42,85%)

DISCUȚII

Deși există diferențe mari din punctul de vedere al manifestărilor clinice și al tipurilor histologice de limfoame între persoanele tinere și cele mai în vârstă, la acestea din urmă LNH îmbracă o evoluție mai severă. În ultimii ani s-a căutat reducerea dozelor de citostatice

administrare la acești bolnavi sau a se găsi modalități de combinare a chimioterapiei cu anticorpi monoclonali (anti CD20) sau de a se înlocui antraciclina din schema clasică CHOP cu Etoposidul.^{1,6,12}

Utilizarea IPI poate aprecia factorii de prognostic care influențează evoluția LNH agresive. Pentru persoanele în vârstă de peste 60 de ani se utilizează, în ultimii ani, un IPI adaptat vârstei (age-adjusted IPI) și care se referă la stadiul bolii, statusul de performanță și valorile LDH serice.⁴ Majoritatea studiilor apreciază că vârsta înaintată se corelează cu o supraviețuire fără boală și o supraviețuire generală mai scurte decât la persoanele tinere.⁵

Date ale ultimilor ani din literatura de specialitate scot în evidență valoarea de factor prognostic nefavorabil al anemiei la bolnavii cu LNH agresive, îndeosebi la cei în vârstă de peste 60 de ani. Incidența anemiei în aceste forme de limfoame, în momentul diagnosticului și înainte de aplicarea oricărei chimioterapii este relatată a fi între 28-47% dintre bolnavi.^{8,14,15} În studiul nostru anemia a fost inițial prezentă la 35 din cei 134 de bolnavi (26,11%). Mecanismul de producere al acestei anemii recunoaște implicarea unor mediatori ai răspunsului inflamator precum interleukina-1, interferonul α și factorul de necroză tumorală (TNF) care inhibă eritropoeza. Alți factori implicați ar mai fi afectarea măduvei osoase, reutilizarea anormală a fierului, valori serice scăzute ale eritropoietinei pentru un anumit grad de anemie și scăderea răspunsului măduvei osoase la eritropoietină.

Majoritatea datelor din literatura de specialitate referitoare la incidența anemiei bazale (la diagnostic) nu găsesc diferențe semnificative între principalele tipuri histologice de limfoame.¹⁴ Acest lucru este evident și în studiul nostru, dar existența unui număr mic din anumite tipuri precum limfoamele imunoblastice, limfoblastice, anaplastice sau cu celule de manta, nu ne permit să tragem concluzii definitive. Este, de fapt, bine cunoscut că cel mai frecvent tip de LNH agresiv este limfomul difuz cu celule mari B (73,13% din cazurile studiate de noi). Severitatea anemiei evoluează paralel cu stadiul de boală. Și în studiul nostru anemia este mai frecvent întâlnită la bolnavii cu boală generalizată (stadiile III-IV). Dacă valori ale hemoglobinei sub 10 g/dl sunt constatate în 85,71% din cazuri la bolnavi în stadiile III-IV de boală, valori sub 8 g/dl de hemoglobină sunt relatate exclusiv la bolnavi aflați în aceste stadii și la nici un bolnav diagnosticat în stadiile I-II.

Tipul anemiei este, cel mai adesea, normocrom-normocitar. Noi am întâlnit 6 cazuri (4,47%) cu anemie hemolitică autoimună (AHAI) cu test Coombs pozitiv. Toți acești bolnavi prezentau simptome B de boală și toți au fost diagnosticați în stadiile timpurii (I-II). Este cunoscut, de altfel, că AHAI poate să apară chiar înaintea apariției adenopatiilor evidente și că poate fi un semn al prezenței sau apariției unei limfoproliferări maligne.

În privința relației dintre apariția anemiei și afectarea măduvei osoase nu există în prezent opinii

unanime; unii autori relatează despre o strânsă relație între cele două procese, pe când alte studii găsesc o relație cu valoare redusă de semnificație.^{3,11} Nu am recurs la o asemenea analiză datorită faptului că datele privitoare la afectarea măduvei osoase au fost incomplete și nu au fost disponibile la toți pacienții.

Anemia poate influența comportamentul limfomului și răspunsul acestuia la chimioterapie. Adăugată celorlalți parametri din IPI este ușor de înțeles că statusul de performanță al bolnavilor va fi afectat și ca atare răspunsul terapeutic poate fi mai nefavorabil.¹³ În studiul nostru, după aplicarea celor șase cicluri lunare de tip CHOP am înregistrat un răspuns terapeutic complet la 57,57% din bolnavii fără anemie bazală și la 45,71% din cei cu prezența inițială a anemiei, iar procentul de bolnavi neresponsivi la tratament a fost semnificativ mai mare la bolnavii cu anemie comparativ cu cei fără anemie (8,57% vs 1,01%). De asemenea, în prezența anemiei, durata de timp necesară pentru obținerea unei remisiuni complete (RC) este mai prelungită. Dacă la bolnavii fără anemie am obținut, după 3 cicluri de chimioterapie, o RC în 61,40% din cazuri, la cei cu prezența anemiei acest lucru a fost constatat doar la 31,25% dintre bolnavi ($p < 0.005$). Rezultatele noastre sunt, ca atare, concordante cu cele din literatura de specialitate susținând existența unei asocieri semnificative între prezența anemiei și răspunsul la chimioterapie.^{4,10}

Tratamentul citostatic prin acțiunea directă asupra măduvei osoase va fi responsabil de apariția sau accentuarea unei anemii.^{11,16} Și în cazurile studiate de noi, după aplicarea celor 6 cicluri de chimioterapie, numărul bolnavilor cu prezența anemiei s-a dublat față de numărul inițial (încă 35 din cei 99 de bolnavi inițial fără anemie). În multe cazuri a fost nevoie de administrarea de sânge sau masă eritrocitară pentru a se asigura condițiile necesare aplicării unui alt ciclu de chimioterapie.

Valoarea de factor prognostic negativ este relatată ca având cea mai mare importanță în determinarea evoluției fără semne de boală și a supraviețuirii bolnavilor vârstnici cu LNH agresive.¹⁸ Rata recăderilor precoce de boală (sub 6-12 luni) este mai crescută la bolnavii cu prezența anemiei. Acest lucru a fost înregistrat și în studiul nostru, atât pentru bolnavii care prezentau anemie inițială, cât și pentru cei cu anemie instalată după tratamentul citostatic.

În strânsă legătură cu recăderile de boală este și supraviețuirea acestor bolnavi. În lotul nostru au supraviețuit, la 3 ani de zile după terminarea chimioterapiei, 57,81% dintre bolnavii fără anemie inițială și 34,28% din cei cu prezența anemiei ($p < 0.005$). Dintre cei cu anemie instalată pe parcursul tratamentului citostatic au supraviețuit la 3 ani 45,71% din cazuri ($p > 0.005$), ceea ce susține faptul că nu anemia apărută pe parcursul chimioterapiei are valoarea prognostică nefavorabilă cea mai evidentă, ci anemia inițială, la diagnostic, cea care reflectă cel mai bine rezerva funcțională a măduvei osoase și a organismului. De aceea, corectarea anemiei bazele (la diagnostic) este

deosebit de importantă pentru obținerea unui răspuns terapeutic mai bun și pentru influențarea favorabilă a supraviețuirii.⁷ Aceleași constatări pot fi făcute și atunci când a fost analizată supraviețuirea la 5 ani a bolnavilor.

Asocierea oricărui alt factor cu valoare prognostică nefavorabilă, pe lângă vârsta înaintată și prezența anemiei, va influența negativ evoluția și supraviețuirea bolnavilor cu LNH agresive.⁹ Unul dintre acestea, cuprins în IPI, este valoarea serică a LDH. Analiza din studiul nostru confirmă datele raportate în literatura de specialitate; ratele de supraviețuire la 3 ani și cele ale supraviețuirii globale sunt de 50% și respectiv 71,42% la pacienții anemici cu valori normale ale LDH și de 23,80% și respectiv 23,80% la pacienții anemici cu valori crescute ale LDH.

CONCLUZII

1. Anemia este un important factor prognostic la bolnavii vârstnici cu LNH agresive.

2. Atât anemia la diagnosticul bolii cât și cea apărută după tratamentul citostatic au valoare prognostică nefavorabilă în privința evoluției bolii și a supraviețuirii acestor bolnavi.

3. Recăderile precoce (sub 12 luni) sunt mai frecvente la acești bolnavi.

4. Corectarea anemiei (inițial sau pe parcursul tratamentului) poate îmbunătăți rata de supraviețuire și calitatea vieții bolnavilor în vârstă de peste 60 de ani cu LNH agresive.

BIBLIOGRAFIE

1. ABRAMSON JS, SHIPT AM – *Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach*, Blood, 2005, 106:1164-1174.
2. BAROSI G, CARELLA A, LAZZARINO M et al – *Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation*, Haematologica, 2006, 91:96-103.
3. BREMNES RM, BREMNES Y, DONNEM T – *High grade non-Hodgkin's lymphoma treated in northern Norway: treatment, outcome, and prognostic factors*, Acta Oncol, 1999, 38:117-124.

4. COIFFIER B – *Management of Lymphoma in the Elderly*, in: Manch MP et colab (eds): *Non-Hodgkin's Lymphomas*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, 599-606.
5. COIFFIER B – *Treatment of diffuse large B-cell lymphoma*, Curr Hematol Rep, 2005, 4:7-14.
6. COIFFIER B, LEPAGE E, BRIERE J et al – *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma*, N Engl J Med, 2002, 346:235-242.
7. DAMMACCO F, MARSCHNER N, GAMBACORTA M – *Epoetin α improves hemoglobin levels and quality of life parameters in anemic patients with hematological malignancies receiving chemotherapy*, Hematol J, 2004, 5:S 177.
8. DIXON DO, NEILAN B, JONES SE et al – *Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma: the Southwest Oncology Group experience*, J Clin Oncol, 1986, 4:295-305.
9. GASCOYNE RD – *Emerging prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma*, Curr Opin Oncol, 2004, 16:436-441.
10. GOMEZ H, HIDALGO M, CASANOVA L et al – *Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of multivariate analysis*, J Clin Oncol, 1998, 16:2065-2069.
11. GROOPMAN LE, ITRI LM – *Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment*, J Natl Cancer Inst, 1999, 91:1616-1634.
12. HORNBERGER JC, BEST JH – *Cost utility in the United States of rituximab plus CHOP for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma*, Cancer, 2005, 103:1644-1651.
13. MARTELLI M, CORRADINI P, DEL SANTO A et al – *Nodal aggressive non-Hodgkin's lymphoma in the adult: a review article*, Hematologica/The Hematology Journal, 2005, 1:1-34.
14. MORROW TJ, VOLPE S, GUPTA S et al – *Anemia of cancer in Intermediate-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma*, South Med J, 2002, 95:889-896.
15. MOULLET I, SALLES G, KETTERER N et al – *Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients*, Ann Oncol, 1998, 9:1109-1115.
16. PFEUNDSCHUH M, TRUMPER L, KLOESS M et al – *Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NH-B2 trial of the DSHNHL*, Blood, 2004, 104:634-641.
17. VOSE JM, ARMITAGE JO, WEISENBURGER DD et al – *The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma*, J Clin Oncol, 1988, 6:1838-1844.
18. ZINZANI PL, TANI M, ALINARI L et al – *Role of anemia in survival of patients with elderly aggressive Hodgkin's lymphoma after chemotherapy*, Leuk Lymphoma, 2005, 46:1449-1454.

Paragangliomul glomusului carotidian

M. Turcu¹, J. Jung¹, O. Preda², Z. Pavai³

Paragangliomul este termenul generic aplicat tumorilor celulelor paraganglionare, indiferent de localizare, cu o singură excepție – paragangliomul medulosuprarenalei – feocromocitomul. Paragangliomurile sunt tumori neuroendocrine în general benigne, fiind constituite din celule paraganglionare extra-adrenale parte a sistemului nervos vegetativ, embriologic derivate din creasta neurală. În funcție de localizare ele pot fi subîmpărțite în două categorii: cele atașate sistemului parasimpatic (nervii cranieni IX, X, și posibil III și V) și cele conectate sistemului simpatic (în retroperitoneu și de-a lungul regiunii para-aortice toracolombare). Cea mai mare concentrație de celule paraganglionare la nivelul gâtului se găsește în corpul carotidian, la bifurcația carotidei comune și de aceea reprezintă locația cea mai frecventă a tumorii în această regiune. Manifestările clinice sunt în funcție de excesul de catecolamine secretate și dimensiunile tumorii, tratamentul chirurgical și radioterapia fiind singurele curative.

Cuvinte cheie: paragangliom, glomus carotidian

Paraganglioma is the generic term applied to the tumors of paraganglia regardless of location with one single exception-paraganglioma of the adrenal medulla-feochromocytoma. Paragangliomas are neuroendocrine tumors, generally benign, composed of the extra-adrenal paraganglia of the autonomic nervous system, derived from the embryonic neural crest. By their location, they can be divided in two broad categories: those related to the parasympathetic system (ninth, tenth and possibly third and fifth nerves) and those connected with the orthosympathetic system (in the retroperitoneum along the thoracolumbar para-aortic region). The main concentration of paraganglionar cells at the level of the neck, are found in the carotid body, at the branching of the common carotid artery and that is why is the most frequent location of the tumor at this level. The clinical aspects can be related to the excess catecholamine secretion and the dimensions of the tumor, surgical treatment and radiotherapy being the only curative one.

Key words: paraganglioma, carotid body

Paragangliomurile sunt neoplasme rare care se pot găsi la nivelul capului și gâtului și în alte zone mai puțin comune. Sunt considerate tumori benigne complet rezecabile chirurgical, dar totuși, conform literaturii de specialitate între 3 și 10% sunt maligne și pot metastaza.¹ Câteodată sunt denumite tumori glomice, existând riscul confundării lor cu tumorile glomice ale pielii^{2,3}, sau cu chemodactome, termen care însă se poate aplica doar tumorilor glomusului carotidian și aortic, singurele tumori paraganglionare a căror funcție de chemoreceptor a fost demonstrată fiziologic⁴; de aceea acești termeni sunt abandonati actual.

Primul caz de paragangliom a fost raportat de către Marchand în 1891 la un pacient operat de către Riegner în 1880², primul care a folosit termenul de

paragangliom fiind Kohn la începutul secolului al XX-lea⁵. Conceptul de celule APUD (amine precursor uptake and decarboxilation) lansat de către Pearse în încercarea de a uni o gamă extinsă de celule endocrine care se presupune că au ca și origine embriologică comună, creasta neurală, nu mai este actual acceptat, termenul de celule neuroendocrine fiind în vogă tocmai pentru a arăta relația strânsă dintre sistemul nervos și celulele endocrine.²

O varietate extinsă de hormoni și neuropeptide reglatoare sunt secretate de către celulele paraganglionare normale dar și de către tumorile cu punct de plecare din acestea, semnele și simptomele clinice depinzând în mare parte de natura și cantitatea acestora. Totuși paragangliomurile situate în zona gâtului pot avea ca și cauză a simptomatologiei (disfagie, disfonie sau sindrom de sinus carotidian cu bradicardie și episoade sincopale) efectul de masă exercitat de tumoare asupra pachetelor nervoase și formațiunilor "trigger" de la acest nivel, în rare cazuri fiind incriminat excesul de catecolamine.²

¹Catedra de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

²Spitalul Clinic Județean de Urgență, Laboratorul de Anatomie Patologică Târgu Mureș

³Catedra de Anatomie și Embriologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: conf. dr. Mihai Turcu, Str. Cuza Vodă nr. 29, tel 0265269904

PREZENTAREA CAZULUI

Prezentăm cazul unui tânăr de 25 de ani, din mediul urban, internat în Clinica Chirurgie I a Spitalului Clinic Județean de Urgență Targu-Mureș, la care boala a debutat în urmă cu aproximativ 2 ani, cu apariția unei formațiuni nodulare la nivelul unghiului mandibulei drepte, ușor dureroasă la palpare, ce creștea în dimensiuni. La aproximativ 3 luni de la debut se intervine chirurgical pentru extirparea formațiunii, însă piesa operatorie nu poate fi interpretată histopatologic din motive necunoscute. Pentru episodul actual se intervine datorită reapariției formațiunii nodulare, cu aceeași localizare și caractere clinice. Amintim că pe masa de operație, în timpul intervenției, pacientul suferă un puseu de bradicardie susținut medicamentos. În timpul intervenției s-a constatat o formațiune tumorală de aproximativ 40/40mm ce vine în contact intim cu carotida externă și internă și vena jugulară (posterior), de consistență elastică, foarte hemoragică și aderentă de țesuturile din jur.

Piesa operatorie este trimisă Laboratorului de Anatomie Patologică din cadrul aceluiași spital, macroscopic aceasta fiind o formațiune relativ bine delimitată, de 40/40/20 milimetri, de consistență elastică, pe secțiune cu aspect compact, cu zone extinse hemoragice. După o prealabilă fixare în formol, prelevare, includere în parafină și secționare sunt urmărite microscopic aspectele histopatologice ale tumorii, inițial pe colorația uzuală cu hematoxilină-eozină.

Aceasta pune în evidență o formațiune tumorală constituită din cuiburi de celule epiteloid mari

poligonale cu citoplasma amfofilă / eozinofilă ușor granulară. Nucleii sunt rotunzi, uniformi, cu contur net, nucleoli inobservabili⁶ (Figura 1).

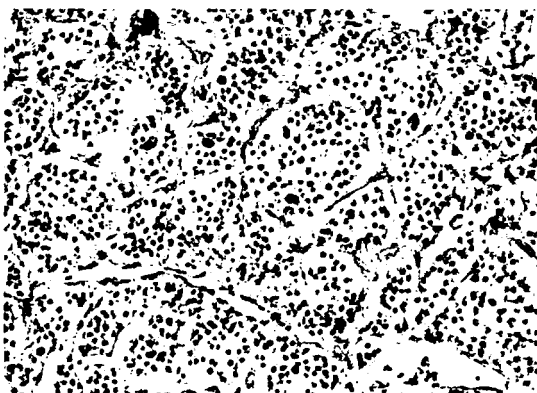


Figura 1. Aspectul microscopic al paragangliomului în colorația hematoxilină-eozină (x10).

Aspectul microscopic este sugestiv și se trece la efectuare testelor imunohistochimice pentru vimentină, cromogranină, NSE, proteina S100, EMA și citocheratină. Din blocurile de parafină selecționate am efectuat secțiuni de 4-5μ, etalate pe lame silcate. După deparafinare și rehidratare s-a efectuat blocarea peroxidazei endogene și demascarea antigenului cu metoda căldurii umede sub presiune.

În tehnica imunohistochimică am utilizat anticorpi monoclonali și policlonali (Dako și Novocastra), cu un

Tabelul 1. Tehnica imunohistochimică

Denumirea și caracteristicile anticorpului primar	Demascarea antigenului	Localizarea antigenului	Rezultatul în acest caz
Vimentina (Mo a Vimentin, Clone V9) Diluția 1:75 DAKO	Căldură umedă sub presiune 5 minute	Citoplasmatic	Stroma pozitivă
Proteina S 100 (Rb a S 100) Diluția 1: 600 DAKO	Căldură umedă sub presiune 5 minute	Citoplasmatic	Celule de susținere și paraganglionare pozitive
Cromogranina A (Mo a Hu Chromogranin A, Clone DAK-A3) DILUȚIA 1:75 DAKO	Nu necesită demascare	Citoplasmatic fin granular	Citoplasma fin granulară pozitivă
Neuron - Specific Enolase, Lyophilised Monoclonal (NCL-NSE2, Clone 5E2) Diluția 1:75 NOVOCASTRA	Căldură umedă sub presiune 5 minute	Citoplasmatic fin granular	Citoplasma fin granulară pozitivă
EMA (Mo a Hu Epithelial Membrane Antigen, Clone E29) Diluția 1: 50 DAKO	Căldură umedă sub presiune 5 minute	Citoplasmatic	Negativ
Citocheratină (Mo a Hu Cytokeratin, Clone AE1 /AE3) Diluția 1: 75 DAKO	Căldură umedă sub presiune 5 minute	Citoplasmatic	Negativ

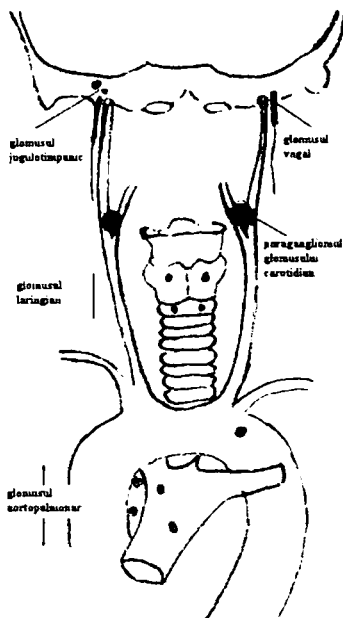


Figura 2. Distribuția anatomică normală a celulelor paraganglionare la nivelul capului și gâtului

anticorp secundar inclus în kit DAKO LSA B-plus. Reacția a fost vizualizată cu soluție de 3,3' diminobenzidină tetrahidrocloridă (DAB) controlate cu hematoxilina, paralel cu efectuarea lamelelor pozitive și negative (Tabelul I).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Paraganglioamele sunt denumite funcție de locul unde se dezvoltă, ele putându-se împărți în două mari categorii: cele situate la nivelul capului și gâtului, strâns legate de sistemul nervos vegetativ parasimpatic și cele în strânsă legătură cu sistemul nervos vegetativ simpatic de la nivel para-aortic toracolombar. Paraganglioamele de la nivelul capului și gâtului sunt de zece ori mai frecvente la cei ce trăiesc la altitudine, caracterul familial al tumorii fiind consemnat în literatură, alături de cazuri cu interesare bilaterală, multiplă sau asociat boli Hippel-Lindau, ori neoplaziilor endocrine multiple. Carney și colab.⁴ a identificat un sindrom în care paraganglioame extra-adrenale au fost asociate cu tumori stromale gastrice și condroame pulmonare (Figura 2).

Strânsă legătură anatomică a paraganglioamelor capului și gâtului cu structurile nervoase și vasculare din zonă pot face actul chirurgical dificil și riscant, pentru un diagnostic histopatologic de certitudine și pentru a evita o eventuală recidivă, excizia completă a tumorii fiind necesară.

Cea mai mare colecție compactă de celule paraganglionare de la nivelul gâtului și capului se găsește în glomusul carotidian, acesta având în mod normal o greutate de aproximativ 12 mg, aceasta crescând la cei cu hipoxie cronică și hipertensiune sistemică.²

Aspectul macroscopic, comun tuturor -

paraganglioamelor, este cel al unor mase tisulare de culoare roșu intens (sunt bine vascularizate) și ferme, bine delimitate, cu margini expansive.² Microscopia este identică de asemenea pentru toate paraganglioamele, fiind constituite din cuiburi bine delimitate de celule cuboidale ("Zellballen") separate de septa fibroase intens vascularizate. Celulele paraganglionare au o citoplasmă granulară, eozinofilă, cu margini indistincte. Dispoziția în cuiburi celulare de dimensiuni variabile poate fi relevată prin colorații pentru reticulină.⁶

Hiperchromazia și pleomorfismul nuclear pot fi marcate dar nu sunt criterii de malignitate. În timp pot apare alterări stromale ducând la imposibilitatea recunoașterii tumorii inițiale. Pot apare hemoragii intratumorale urmate apoi de fibroză, ce are ca urmări compresia tumorii și distorsionarea cuiburilor celulare.²

În general aspectul imunohistochimic al paraganglioamelor este extrem de variat. Studii numeroase au pus în evidență, la nivelul paraganglioamelor, prezența a multiple substanțe de origine peptidică, însă nici una caracteristică, nici chiar NSE(neuron-specific enolase), carcinomul și adenomul cortical suprarenalian prezentând pozitivitate pentru aceasta² (Figurile 3-8).

În cazul nostru, așa cum se poate observa și pe imaginile microscopice ale tumorii, imunohistochimia a pus în evidență un țesut conjunctiv vimentin pozitiv ce delimitează cuiburi de celule tumorale fără atipii citonucleare, vimentina evidențiind și vase de sânge colabate la acest nivel. Deși literatura de specialitate notează un imunomarcaj redus pentru proteina S 100, în acest caz pozitivitatea este intensă, atât pentru celulele insulare cât și periinsulare.

Caracteristic tumorilor neurosecretoare, celulele

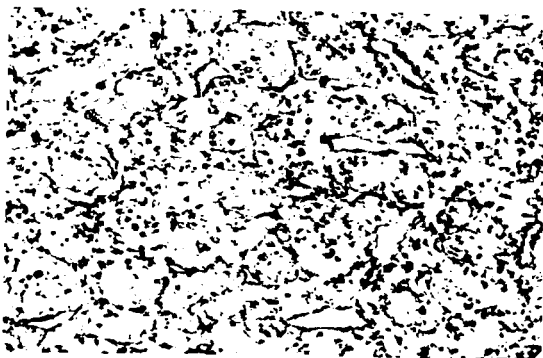


Figura 3. Septuri conjunctive și pereți vasculari vimentin pozitive(x10)

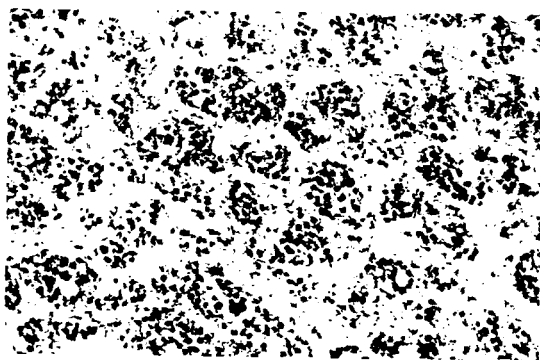


Figura 6. Celule neurosecretore și de susținere pozitive la imunomarcajul cu proteina S100 (x10)

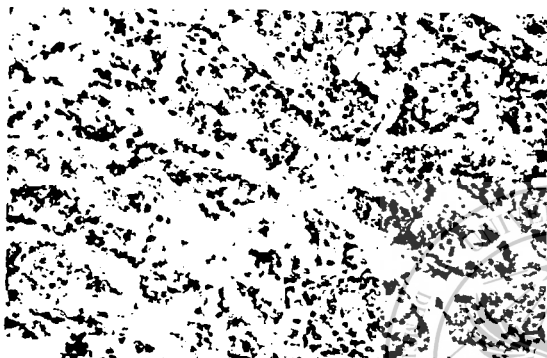


Figura 4. Citoplasma celulelor neurosecretore cromogranină pozitive(x10)



Figura 7. Imunomarcaj cu EMA negativ.(x10)



Figura 5. Formațiune formată din celule pozitive pentru NSE. Se observă mici grămezii aceluare în spațiile conjunctive marcate cu NSE.(x10)

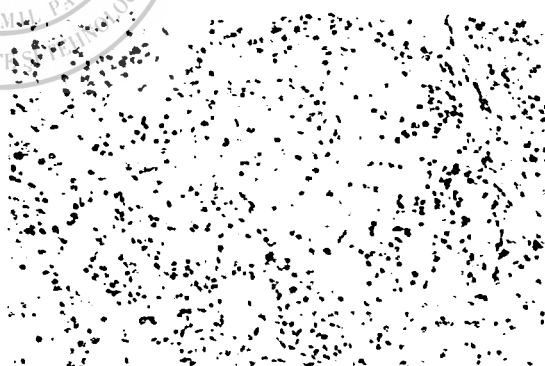


Figura 8. Celule tumorale CTK negative.(x10)

tumorale prezintă o citoplasmă granulară, pozitivă pentru cromogranină și NSE, la nivelul septelor conjunctive cu numeroase granulații de același aspect. Imunomarcajul pentru citocheratină și EMA au fost negative, ceea ce concordă cu literatura de specialitate.

Studiile imunohistochimice au pus în evidență

fenotipuri variate, putându-se identifica atât catecolamine cât și enzime implicate în sinteza acestora. De asemenea, celulele tumorale sunt pozitive pentru NSE (neuron-specific enolase) însă nespecific pentru acestea, pozitive pentru cromogranină, sinaptofisină și serotonină. În studii extinse s-au mai

pus în evidență pozitivitatea paraganlioamelor pentru gastrină, substanța P, VIP, somatostatină, bombesină, calcitonină, explicând o parte din manifestările clinice ale tumorii. Imunomarcajul pentru citocheratină este rar pozitiv, aceasta marcând celulele de susținere, însă trebuie asociat și cu alte teste pentru a nu fii greșit interpretat. Pozitivitatea pentru proteina S-100 apare în 1-5% din cazuri cu dispoziție mai ales în jurul insulelor celulare.²

Toate aceste aspecte sunt valoroase pentru diagnosticul pozitiv și diagnosticul diferențial, paragangliomul glomusului carotidian diferențiindu-se de abcese, tromboza de venă jugulară, anevrismul/tromboza de arteră carotidă, disecția de arteră carotidă comună, schwanoame, neurinoame, meningioame, limfomul non-Hodgkin, carcinomul medular tiroidian, metastaze limfonodulare de carcinom. De asemenea, trebuie avut în calcul și posibilul caracter malign al paraganlioamelor; în acest caz microscopia optică (pleomorfismul nuclear alături de activitate mitotică crescută, invazie vasculară și/sau perineurală) și localizarea tumorii în zone în care în mod normal celulele paraganglionare nu se găsesc fiind de un real ajutor.¹

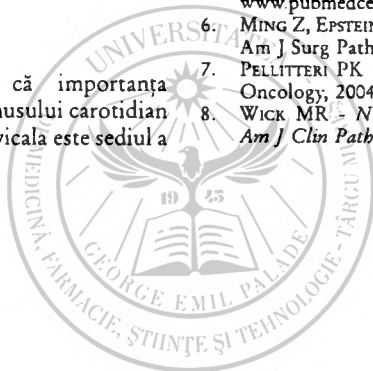
CONCLUZII

În concluzie putem spune că importanța diagnosticului de paragangliom al glomusului carotidian rezidă din faptul că regiunea laterocervicală este sediul a

multiple formațiuni tumorale maligne sau benigne, primare sau secundare, cele mai importante fiind amintite mai sus, un diagnostic de certitudine fiind foarte important pentru prognosticul vital al pacientului. În timp, paragangliomul glomusului carotidian poate recidiva în cazul unei rezecții chirurgicale defectuoase, într-un procent redus de cazuri fiind notate malignizări ale acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. ARIANE STAUB NEISH, AMIR ZAMANI - *Paraganglioma: Case Presentation*, Brigham RAD July 1995, <http://brighamrad.harvard.edu/education/online/tcd/tcd.html>
2. A TH SEEMAYER - *Paragangliomas*, in: Sternberg: *Diagnostic Surgical Pathology*, 3rd Edition, Lippincott, Williams&Wilkins, 467-477.
3. http://www.accessscience.com/server-Java/Arknoide/science/AS/Encyclopedia/0/04/Est_042400
4. JUAN ROSAI - *Adrenal Gland and Other Paraganglia*, in: Ackerman's *Surgical Pathology*, Mosby, 9th edition, 1142-1146.
5. LAZAR B DAVIDOVICI, VOJKO B DJUKIC, DRAGAN M VASIC et al - *Diagnostic and treatment of carotid body paraganglioma*, *World Journal of Surgical Oncology*, 2005 Feb 12, <http://www.pubmedcentral.nih.gov>
6. MING Z, EPSTEIN JL - *Paraganglioma of the urinary bladder*, *Am J Surg Pathol*, 2004, 28:94-100
7. PELLITTERI PK et al - *Paragangliomas of the neck*, *Oral Oncology*, 2004, 6:563-575.
8. WICK MR - *Neuroendocrine neoplasia. Current concepts*, *Am J Clin Pathol*, 2000, 113:331-335.



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 Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 540139 Târgu-Mureș, "pentru Revista de Medicină și Farmacie".

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

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

CONSIDERENTE ETICE

Revista publică publicații 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 MANUSCRISELOR va fi făcută la două rânduri, pe hârtie format A4, cu păstrarea de margini libere de 2,5 cm și folosind caractere românești de tip Arial 12 pt. Titlul articolului, rezumatele în limba română și engleză, textul articolului, figurile, legenda figurilor, tabelele, legenda 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 tabelele 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 tabelor din alt material, autorul trebuie să precizeze sursa bibliografică, eventual permisiunea autorului. Desenele originale vor fi semnate de autor.

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

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

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

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

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

Exemplu:

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

-pentru cărți se menționează: autorul capitolului, numele capitolului, editorii, numele cărții, editura, 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 conține fundal, vor fi realizate în nuanțe de gri și se vor salva sub formă de document (*.doc). Tabelele vor fi redactate și salvate în formatul Word 97 (*.doc).

CONTROLUL MANUSCRISELOR

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.

