

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 54
2008

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

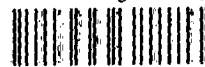


Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



U.M.F. Târgu-Mureș



• 5 5 0 0 0 1 9 9 9 •

Biblioteca Centrală

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

ISSN 1221-2229

Adresa
Gheorghe Marinescu nr. 38, 540142 Târgu Mureș
Tel. (+40)-265-215551, Fax (+40)-265-210407

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. dr. Constantin Copotoiu
Rector

Prof. dr. Örs Nagy
Prof. dr. Klara Brânzaniuc
Prorector

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

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

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

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef

Șef lucr. dr. Carmen Căldăraru
Secretar de redacție

Prof. dr. Francisc Schneider
Prof. dr. Toru Schimizu
Prof. dr. Nicole Berger
Prof. dr. György Benedek
Prof. dr. Miklós Kásler
Prof. dr. Zoltan Szentimay
Prof. dr. Dan Teodor Simionescu

Prof. dr. Angela Borda
Prof. dr. Carol Csádó
Prof. dr. Radu Deac
Conf. dr. Dan Dobroanu
Conf. dr. Grigore Dogaru
Prof. dr. Imre Egyed
Prof. dr. Ștefan Hobai
Șef lucr. dr. Silvie Imre
Conf. dr. Monica Monea Pop
Prof. dr. Ioan Muntean
Prof. dr. Monica Sabău
Prof. dr. Béla Szabo
Conf. dr. Tibor Szilágyi
Șef lucr. dr. Camil E. Vari
Redactor

Tehnoredactare Deák Vasile
Coperta: MasterDruck Târgu Mureș

Polimorfismul genetic al factorului de creștere al endoteliului vascular – marker al angiogenezei în sindromul de detresă respiratorie acută?

L. Azamfirei, Sanda Copotoiu, Simona Gurzu 1

Imagistica tumorilor extramedulare

A. Bălașa 7

Limfangiogeneza, factor prognostic și predictiv?

Simona Gurzu, I. Jung, L. Azamfirei, T. Mezei 13

Utilitatea examenului imunohistochimic în diagnosticul morfologic al adenocarcinomului de prostată

Andrada Loghin, Angela Borda 19

Cerințele redactării unei lucrări științifice medicale

Monica Sabău 25

Încetin-mimeticele, o alternativă în tratamentul diabetului zaharat tip 2

Adriana Habor 30

Asigurarea de sănătate a pensionarilor, problemă rezolvată doar parțial în România

F. Jeszenszky, Zsuzsanna Csiki 33

Caracteristici hidrografice și de monitorizare a râului Mureș în arealul județului Mureș

Simona Szasz, Monica Tarcea, Ramona Ureche 37

Evaluarea aspectelor legate de disconfort și afectarea sănătății populației expuse poluării ambientale din arealul Lotru-Vâlcea

Daniela Ceană, Monica Tarcea, Ramona Ureche 42

Tehnica „tubularized incised plate” versus tehnica Duplay, în tratamentul hipospadiasului

Horea Gozar, Angela Borda, Virgil Gliga 47

Corelația dintre estrogeni și obezitate în menopauză

Anisie Năsălean, Camelia Gliga 50

Tratamentul hipolipemiant la pacienții cu insuficiență renală cronică hemodializată

I. Hosu, G. Popescu G, Violeta Roman, Carmen Căldăraru, Z. Brassai, A. Dogaru, L. Lazăruț 54

Probleme de diagnostic și tratament în chistul osos esențial

C. Trămbițaș, O. Nagy, S.T. Pop, O. Russu, A. Kovacs, I. Gergely, S. Incze 60

Polimorfismul genetic al factorului de creștere al endoteliului vascular – marker al angiogenezei în sindromul de detresă respiratorie acută?

L. Azamfirei¹, Sanda Copotoiu¹, Simona Gurzu²

Leziunea endotelială este un factor important de prognostic în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). Factorul de creștere a endoteliului vascular și receptorii săi sunt implicați în regularizarea permeabilității vasculare în multe organe, inclusiv la nivelul plămânului. Datele recente arată scăderea nivelului de VEGF la nivel pulmonar la bolnavii cu ARDS. Rolul VEGF este controversat. În această trecere în revistă a literaturii existente se realizează o sinteză a expresiei și funcției VEGF în ARDS prin prisma rolului său în angiogenază. Cuvinte cheie Factorul de creștere a endoteliului, angiogenază, sindromul de detresă respiratorie acută

Endothelial injury is an important prognostic factor in acute respiratory distress syndrome (ARDS). Vascular endothelial growth factors (VEGF) and their receptors have been implicated in the regulation of vascular permeability in many organs systems including the lung. Recent data have shown decreased levels of VEGF in the lung during ARDS. The role of VEGF is controversial. In this review we explore a growing body of literature looking at the expression and angiogenesis function of VEGF in patients with ARDS.

Key words: Vascular endothelial growth factors, angiogenesis, acute respiratory distress syndrome

Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) este o entitate clinică devastatoare, cu o mortalitate de 40-50% care apare la anumiți pacienți, după o injurie acută de tipul sepsisului, aspirației în căile aeriene a conținutului gastric, traumei sau a transfuziilor multiple. ARDS-ul este o suferință pulmonară gravă caracterizată prin leziuni alveolare și creșterea permeabilității vasculare pulmonare.

Bazele patogenice ale ARDS-ului sunt încă incomplet elucidate. Distrucția alveolară difuză este un răspuns la factorii de agresiune și se manifestă sub forma a 2 faze consecutive: faza exsudativă acută (zilele 0-4), faza proliferativă subacută (zilele 2-8) și faza fibrotică, cronică (debut după ziua a 8-a, a 14-a).^{6,16} Această ultimă fază predispune pacienții cu ARDS la ventilație mecanică prelungită cu presiuni mari de inflație și cu necesar crescut de oxigen în fracția inspiratorie.²⁴ O proporție mare a celor care supraviețuiesc după ARDS dezvoltă o fibroză pulmonară reziduală și au o funcție pulmonară compromisă.²¹

În ultima vreme apar tot mai multe dovezi care sugerează că severitatea și consecințele ARDS-ului, depind semnificativ de echilibrul dintre lezarea

epiteliului alveolar și/sau endoteliului vascular și mecanismele reparatorii.³⁵

În timp ce apoptoza epitelială pare să fie clar demonstrat că este mediată de receptorii membranari CD95 (Fas) și ligandii săi naturali (FasL), mediatorii distrucției endoteliale încă nu sunt clar identificați. Anumiți inhibitori ai angiogenezei (de exemplu, angiostatina), pot induce apoptoza în celulele endoteliale. Concentrația angiostatinei este semnificativ crescută în lavajul bronhoalveolar al pacienților cu ARDS incipient, ceea ce sugerează că inhibitorii angiogenezei pot contribui la distrucția tisulară probabil prin creșterea permeabilității barierei alveolo-capilare.¹⁹

CHEMOKINELE ȘI ROLUL LOR ÎN ANGIOGENEZĂ

Angiogeneza este procesul prin care are loc o dezvoltare a unei rețele noi de capilare în condiții, atât fiziologice cât și patologice. Condițiile fiziologice includ embriogeneza, creșterea, reparația tisulară după injurie locală iar condițiile patologice includ stările inflamatorii, bolile fibroproliferative și cancerogeneza. Angiogeneza se deosebește de fenomenul vasculogeneza, care descrie o formare de novo a vaselor sanguine din angioblasti sau din celulele endoteliale, proces care are loc pe parcursul embriogenezei. Angiogeneza descrie fenomenul care are loc pe o rețea vasculară preexistentă.²⁹

Reglarea angiogenezei se realizează prin balansul dintre o serie de factori angiogenici și o serie de alți factori angiostatici care stimulează sau inhibă

¹Disciplina Anestezie-Terapie Intensivă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

Adresa de corespondență: L. Azamfirei Disciplina Anestezie-Terapie Intensivă, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș

Tabelul 1. Factori angiogenici și angiostatici

Factori angiogenici		
Chemokine care conțin secvență ELR (Glu-Leu-Arg)	Growth related genes	GRO- α /CXCL1 GRO- β /CXCL2 GRO- γ /CXCL3 ENA78/CXCL5
	Epithelial neutrophil activating protein	
	Granulocyte chemotactic protein	GCP-2/CXCL6
	Neutrophil activating protein	NAP-2/CXCL7
	Interleukin-8	IL-8/CXCL8
Factori de creștere	Vascular growth factor	VEGF
	Angiopoetina	Ang
	Basic fibroblast growth factor	bFGF
Factori angiostatici		
Chemokine care nu conțin secvență ELR	Platelet factor-4	PF-4/CXCL4
	Monocyte Induced by interferon gamma-protein	MIG/CXCL9
	IFN- γ -inducible -protein 10	IP-10/CXCL10
	IFN- γ -inducible T-cell chemoattractant	ITAC/CXCL11
	Breast and kidney-expressed chemokine (BRAK)	CXCL14
Factori de creștere	Pigment epithelium growth factor	PEDF

fenomenul de angieneză/ neovascularizație (Tabelul1). Acești factori sunt fie chemokine, fie factori de creștere cu efecte opuse.

Chemokinele (CXC) reprezintă o familie cu peste 40 de peptide de dimensiuni reduse implicate în chemoatrakția și activarea leucocitelor la nivelul inflamației și în producția de citokine. Există patru clase mari de chemokine: de tip CC, de tip CXC, de tip CX₃C și de tip C.³⁹ Ele joacă un rol important în imunitatea din unele boli infecțioase și în bolile autoimune. În sepsis și în ARDS rolul lor în acest moment doar se presupune.

Gruparea NH₂ terminală a majorității chemokinelor conține o secvență de trei aminoacizi: Glu-Leu-Arg – secvență ELR care precede primul rest de aminoacid cisteină din structura primară a citokinelor. În funcție de ELR, citokinele se clasifică în 2 grupe: ELR+ și ELR-. În grupa ELR+ sunt incluși cei mai puternici factori ai angiogenezei în concentrații fiziologice de 1-100 nmol. Din grupa ELR- (de care aparține de exemplu, interferonul IFN) fac parte inhibitorii angiogenezei, la concentrații fiziologice de 500 pmol-100 nmol.²⁹

Receptorii chemokinici (CXCR) au fost depistați în celulele endoteliului microvascular la nivel de ARN mesager dar și ca expresie a chemotaxisului mediat endotelial.² Importanța acestor receptori a fost demonstrat in vivo, receptorii CXCR2 mediind activitatea angiogenică a chemokinelor ELR+.⁴ Receptorii CXCR3 mediază activitatea angiostatică prin chemokinele ELR- de tipul IFN.²⁷

BIOLOGIA FACTORULUI DE CREȘTERE AL ENDOTELIULUI VASCULAR (VEGF)

Factorii de creștere reprezintă al doilea factor implicat în angieneză, cel mai proeminent reprezentat fiind factorul de creștere al endoteliului vascular (VEGF). Acesta este o proteină-semnal

implicată atât în vasculogeneză cât și angieneză. Deși denumirea sa face referință la endoteliu, acest factor nu are efecte exclusive pe endoteliu. El stimulează migrația monocitelor / macrofagelor, influențează dezvoltarea țesutului nervos, a țesuturilor tumorale, a epitelului de la nivelul aparatului excretor și stimulează mitogeneza.

Termenul generic de VEGF acoperă un număr de proteine din două grupe, care rezultă din alternanța secvențelor de ARNm. Cele două grupe se diferențiază prin site-ul exonului terminal (exonul 8): secvența proximală: VEGF_{xxx} și secvența distală: VEGF_{xxx}b.¹⁸ Prin alternanța exonilor 6 și 7 este afectată capacitatea de a lega heparina și derivă VEGF₁₂₁, VEGF₁₂₁b, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₆₅b, VEGF₁₈₉, VEGF₂₃₆. Importanța acestor site-uri este extrem de mare întrucât determină care dintre proteine sunt pro-angiogenice (site-ul proximal) sau anti-angiogenice (site-ul distal). Includerea sau excluderea exonilor 6 și 7 mediază interacțiunea cu receptorii proteoglicani din categoria heparan-sulfat (HSPGs) de pe suprafața celulelor, fapt care mediază VEGf versus receptori VEGF (VEGFRs).²³

Analiza transcripturilor VEGF au arătat 3 forme diferite ale regiunilor de codificare care se referă la aminoacizii 189, 165 și 121. Comparând secvența nucleotidică ADNc cu secvențele derivate din clonele genomice de VEGF uman, s-a dovedit că gena VEGF este de tip *split* între 8 exoni iar variația regiunilor de codificare provine din alternanța acestei caracteristici, numită *alternative splicing*. Acest *split* se referă la aminoacidul 165 și codificarea dată de exonul 6 precum și aminoacidul 121 și codificarea dată de exonii 6 și 7. Există, de asemenea, o serie de potențiale locații de legătură pentru factorii de transcripție AP-1 și AP-2.³² Variantele VEGF umane cu referire asupra dimensiunilor fiecărui domeniu și a exonilor sunt redată în figura 1.

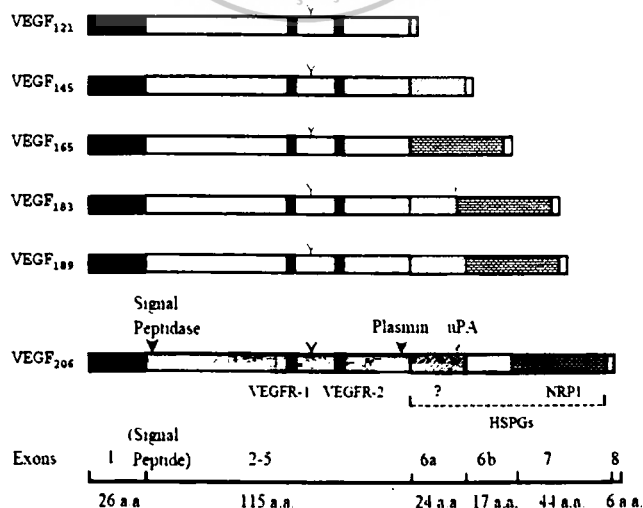
Tabelul 2. Caracteristicile și proprietățile VEGF și rolul lor în injuria pulmonară acută^{după 24}

Factor	Sursă	Receptor	Factor stimulant	Funcții
VEGF-A	Celule epiteliale căi aeriene Celule mezenchimale Macrofage Neutrofile	VEGFR-1 VEGFR-2 NRP-1	Hipoxia Deprivare glucoză TGF-beta1 IL-6 IFN-gama IL-13 Endothelin	Proliferare endoteliu Crește permeabilitatea vasculară Vasculogeneză Efect antiapoptotic pentru endoteliu Migrația monocitelor
VEGF-B	(Cord)	VEGFR-1 NRP-1	?	Remodelare vase pulmonare
VEGF-C/D	Plămân? Macrofage	VEGFR-3 VEGFR-2	Proinflamația Citokine	Limfangiogeneză Migrația și proliferarea celulelor endoteliale
VEGF-E	?	VEGFR-2	?	Proliferare endoteliu Crește permeabilitatea vasculară
PlGF	Celule alveolare tip II	VEGFR-1 NRP-1	?	Angiogeneză Crește permeabilitatea vasculară Apoptoză pentru celule tip II Migrația monocitelor
Ang-1	Celule epiteliale căi aeriene Celule interstițiale	Tie-2	Hipoxia VEGF-A	Scade permeabilitatea vasculară Vasculogeneză Antiapoptoză pentru celulele endoteliale
Ang-2	Celule epiteliale căi aeriene Celule endoteliale (la locul Remodelării vasculare)	Tie-2	Hipoxia VEGF-A HIF-1 alfa	Crește permeabilitatea vasculară Antiapoptoză pentru celulele endoteliale
Ang 3/4	Celule epiteliale căi aeriene Celule interstițiale	Tie-2	?	Remodelare vasculară postnatală Vasculogeneză Antiapoptoză pentru celulele endoteliale

PlGF: Placenta growth factor; ANG: angiopoietină; NRP: neuropilină; TGF: Transform growth factor; HIF: Hypoxia induced factor.

Producția de VEGF_{xxx} este indusă în celulele care nu primesc suficient oxigen. În asemenea situații se produce Factorul Indus de Hipoxie (HIF) care stimulează eliberarea de VEGF_{xxx}.²⁴ Sursa și funcția fiecăruia dintre formele de VEGF se regăsesc în tabelul 2.

Moleculele VEGF de proveniență umană sunt: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E și factorul de creștere placentar (PlGF). Cea mai studiată moleculă este VEGF-A, ea fiind implicată în proliferarea celulelor endoteliale, în creșterea per-

Figura 1. Variantele splice ale VEGF uman^{după 28, modificat}

meabilității vasculare, în angiogeneză, vasculogeneză și în migrația monocitelor. VEGF-B are ca loc primordial de expresie, cordul. Experimental s-a demonstrat că are rol în dezvoltarea hipertensiunii pulmonare hipoxice. VEGF-C și VEGF-D determină dezvoltarea vaselor limfatice precum și proliferarea celulelor endoteliale și creșterea permeabilității capilare. Aceste forme de VEGF sunt prezente mai ales la nivelul cordului, a mușchilor, colonului și intestinului, subțire. VEGF-E intervine, de asemenea în permeabilitatea vasculară și în mitoza celulelor endoteliale. PlGF se regăsește mai ales în placentă, cord, plămân, tiroidă, creier și mușchii scheletici, stimulând angiogeniza și inducând creșterea permeabilității vasculare.²⁴

Interacțiunea dintre VEGF și angiopoietină (Ang) este foarte importantă în regalarea angiogenezei și a permeabilității vasculare.²⁴ Angiopoietina descoperită inițial ca ligand pentru receptorii Tie-2 (din familia receptorilor tirozin-kinizici), s-a demonstrat că joacă un rol critic în dezvoltarea vasculară mediind interacțiunile reciproce dintre endoteliu și matricea înconjurătoare.³³ Există o formă de angiopoietină Ang-1 și un antagonist al acesteia: Ang-2, acesta din urmă având o funcție autocrină la nivelul celulelor endoteliale.⁷ Ang-2 stimulează legăturile vasculare prin antagonizarea Ang-1 și Ang-4. Ang-3 se comportă, de asemenea, ca un antagonist.

Activitatea biologică a VEGF este dependentă de receptorii VEGF (VEGFR). Există 3 tipuri de receptori VEGF: VEGFR-1, VEGFR-2 și VEGFR-3³⁰ dar VEGF interacționează și cu o serie de co-receptori. Identificarea VEGFR-1 în epiteliul distal de la nivel pulmonar sugerează un posibil rol autocrin pentru VEGF în proliferarea și diferențierea epiteliului alveolar.⁸

Sursa celulară de VEGF în plămâni este reprezentată de macrofagele alveolare unde se găsește în cantități mici, în condiții fiziologice dar nivelul crește semnificativ în condiții patologice.⁵ Înjuria pulmonară stimulează migrația monocitelor și a neutrofilelor iar acestea din urmă, prin degranulare, eliberează VEGF.³⁰

Principalele roluri pe care le are VEGF sunt:²⁴

- Proliferarea celulară – stimulează proliferarea endoteliului celular din artere, vene și vase limfatice și stimulează producerea de surfactant.

- Apoptoza – este un factor de „supraviețuire” endotelială prevenind pierderile microvasculare celulare apoptotice.

- Angiogeneză și vasculogeneză – intervine în modelarea vasculară și în regenerarea vasculară.

- Permeabilitatea vasculară – administrarea exogenă de VEGF crește permeabilitatea vasculară prin modificarea complexelor jonctionale de aderență.

- Activarea monocitelor – prin activitatea chemotactică mediată de VEGFR-1.

Pentru a înțelege substratul neovascularizației induse de VEGF la adult și pentru a descoperi obstacolele inerente din calea angiogenezei terapeutice induse de VEGF, se folosește un sistem transgenic de

comutare condiționată pornit/oprit (on/off), a expresiei VEGF, precum și metode analitice de vizualizare tridimensională a rețelei vasculare induse. VEGF determină o acumulare masivă de celule endoteliale progenitoare, cu coalescența ulterioară în noi anse vasculare.¹⁴ Ramificarea continuă a vascularizației și fuziunea vaselor adiacente culminează cu formarea unei rețele vasculare similare cu cea a hemangioamelor. În lipsa unei ghidări, se formează structuri anormal ramificate și conexiuni aleatorii cu rețeaua vasculară existentă. După încetarea stimulului VEGF, rețeaua dobândită suferă o remodelare hemodinamică extinsă pentru a-și normaliza arhitectura. Suprimarea prematură a VEGF determină regresia majorității vaselor dobândite, punând astfel sub semnul întrebării utilitatea abordărilor terapeutice bazate pe stimulări de scurtă durată.⁹

Supraproducția de VEGF determină apariția unui edem extrem de disruptiv, din acest efect derivând astfel necesitatea de a separa efectul VEGF de creșterea a permeabilității, de activitatea sa angiogenică. Acest sistem genetic de comutare ne descoperă o serie de probleme rămase încă nesoluționate în calea implementării terapiei proangiogenice.

ROLUL VEGF ÎN ARDS

Consecința leziunii pulmonare din ARDS este un proces inflamator caracterizat prin grupe de fenomene celulare: apoptoză și clearance fagocitar a celulelor distruse pe de o parte și proliferare epitelială și endotelială în vederea tentativei de restabilire a schimburilor gazoase de la nivelul interfaței alveolo-capilare, pe de altă parte. Clearance-ul celulelor apoptotice realizat fie de către macrofagele alveolare, fie prin regenerarea epiteliului alveolar duce la o secreție paracrină de chemokine antiinflamatorii și potențial angiogenice. Creșterea semnificativă a nivelului circulant de VEGF este asociată cu pierderea integrității joncțiunii alveolo-capilare, acest factor fiind responsabil atât pentru permeabilitatea vasculară cât și pentru reglarea angiogenezei. Remisia inflamației și inițierea proceselor de reparație endotelială pot vira spre un proces de proliferare fibroangiogenică necontrolată, situație care va duce la o nouă matrice pulmonară remodelată cu o fibroză pulmonară extinsă.

Modele experimentale de studiu au arătat că regenerarea microvascularizației pulmonare după ARDS se obține prin mobilizarea unor celule formatoare de tipul celulelor stem, nivelul acestor celule fiind asociat cu supraviețuirea în ARDS.^{11,35}

Nivelul scăzut al VEGF se asociază cu ARDS în faza lui inițială.³¹² VEGF (sau VEGF-A) este o glicoproteină din care s-au identificat cel puțin patru transcriptori: VEGF121 și VEGF165 sunt forme solubile iar VEGF189 și VEGF206 rămân pe suprafața celulară. Activitatea lor este dependentă de interacțiunea cu receptorii specifici (VEGF-R1, 2 și 3).

Supra-exprimarea VEGF la nivel pulmonar, determină creșterea permeabilității vasculare pulmonare și în consecință edem pulmonar.¹⁵ Totuși

exprimarea VEGF în celulele epiteliale pulmonare umane, favorizează de asemenea și neovascularizația, contribuind astfel la repararea leziunii endoteliale.²⁴

Nivele scăzute de VEGF la nivel pulmonar au fost asociate cu severitatea ARDS-ului, în timp ce nivele ridicate de VEGF au fost asociate cu recuperarea după ARDS, semnificând rolul VEGF în procesul de reparare al leziunilor pulmonare.³¹

Gena VEGF este localizată pe cromozomul 6p21.3. În literatura au fost descrise mai multe polimorfisme mononucleotidice (SNPs) funcționale ale acestei gene^{34, 37}:

-Polimorfismele +936C/T (rs3025039) au fost asociate cu nivele plasmatică scăzute ale VEGF

-Polimorfismele -460C/T (rs8338061) și +405G/C (rs2010963) au fost asociate cu creșterea semnificativă a producției de VEGF.

Studii recente^{13, 38} indică faptul că polimorfismele mononucleotidice (SNPs) sunt factori de risc pentru mai multe afecțiuni în care leziunea vasculară și accentuarea inflamației sunt determinante în progresia bolii. Totuși efectele combinate ale acestor polimorfisme asupra riscului și asupra prognosticului ARDS-ului nu au fost încă evaluate.

Având la bază funcția biologică demonstrată a polimorfismelor VEGF în producția de VEGF, precum și semnificația patologică a VEGF în ARDS, se poate presupune că polimorfismele VEGF pot contribui la dezvoltarea ARDS-ului și a complicațiilor acestuia, fapt care se corelează cu nivelurile circulante de VEGF la pacienții cu ARDS.³⁸

Creșterea nivelului plasmatic al VEGF și reducerea nivelului VEGF în lavajul bronho-alveolar au fost documentate clinic.^{21, 22} Studiile de până acum arată o scădere a nivelului VEGF la nivel pulmonar, la pacienții cu ARDS, probabil prin degradarea VEGF de către proteazele eliberate de către neutrofile și de alte celule inflamatorii, la nivel de alveole. Concentrația VEGF de la nivelul spațiului alveolar și concentrația plasmatică a VEGF se modifică în direcții opuse pe măsura recuperării din leziunea pulmonară.^{30, 31}

Nivelul plasmatic ridicat al VEGF se explică prin faptul că, prin distrucția pneumocitelor, VEGF se eliberează din plămâni în plasmă. Aceasta distrucție este responsabilă doar parțial de nivelul plasmatic ridicat al VEGF. Întrucât ARDS-ul este deseori consecința unei suferințe extrapulmonare inițial, nivelul ridicat de VEGF este și consecința producției celulelor inflamatorii de la nivelul altor organe. De fapt, eliberarea de VEGF decurge în 3 faze corelate cu fazele de dezvoltare a ARDS-ului. Inițial agresiunea asupra plămânului și citokinele proinflamatorii stimulează producția și eliberarea de VEGF din celulele de tip II, din macrofagele alveolare și din neutrofilele marginale. Ulterior bariera endoteliu-alveolară este expusă unei concentrații mari de VEGF care îi alterează joncțiunile complexe de aderență (AJC) determinând leziuni microvasculare și edem interstițial. Pe parcursul dezvoltării leziunii de ARDS distrugerea epitelilor de tip I și II și eliberarea de proteaze din neutrofile scad concentrația de

VEGF în compartimentul alveolar. Pierderea compartimentării și eliberarea de VEGF din alte organe crește concentrația serică de VEGF. În faza de reparare pulmonară (când aceasta apare!), celulele endoteliale de tip I și II încep să repara, crește producția de VEGF, ceea ce poate contribui la procesele de reparare și de angiogeneză prin acțiunea acestuia asupra VEGFR-2. Rolul VEGFR-1 în acest proces este necunoscut.²⁴

Rămâne încă neclară implicarea VEGF în permeabilitatea pulmonară. Endoteliul pulmonar are specificul său și de aceea studiile făcute pe alte tipuri de endoteliu nu sunt superpozabile.⁴ Datele expuse se referă mai ales la VEGF-A. Ceilalți membri ai familiei VEGF precum și Ang în timpul ARDS sunt nestudiați. Pe de altă parte, și studiilor despre VEGF-A le lipsește modelul animal adecvat pentru a putea permite studiul rolului VEGF în fazele inițiale și tardive ale proceselor fiziopatologice induse de ARDS.¹

Rolul și locul VEGF în ARDS necesită o evaluare la nivel celular și molecular iar datele experimentale trebuie corelate cu cele clinice. Studiile de până acum ridică ipoteza dacă acest factor poate fi luat în considerare ca marker al stadializării ARDS sau ca factor angiogenic asupra căruia să se poată interveni printr-o terapie antiangiogenică specifică. În această direcție, descoperirea unor inhibitori selectivi ai chemokinele angiogenice de la nivel pulmonar vor putea contribui la prevenirea fazei proliferative și la ameliorarea prognosticului acestor bolnavi.

BIBLIOGRAFIE

1. ABADIE Y, BREGÉON F, PAPAȘIAN L et al - *Decreased VEGF concentration in lung tissue and vascular injury during ARDS*, Eur Respir J, 2005, 25:139-146.
2. ADDISON CL, DANIEL TO, BURDICK MD et al - *The CXCR2 chemokine receptor 2, CXCR2, is the putative receptor for ELR(+) CXCR2 chemokine-induced angiogenic activity*, J Immunol, 2000, 165:5269-5277.
3. BALDWIN ME, CATIMEL B, NICE EC et al - *The specificity of receptor binding by vascular endothelial growth factor-d is different in mouse and man*, J Biol Chem, 2001, 276:19166-19171.
4. BARDALES RH, XIE SS, SCHAEFER RF et al - *Apoptosis is a major pathway responsible for the resolution of type II pneumocytes in acute lung injury*, Am J Pathol, 1996, 149:845-852.
5. BROWN KR, ENGLAND KM, GOSS KL et al - *VEGF induces airway epithelial cell proliferation in human fetal lung in vitro*, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2001, 281:L1001-L1010.
6. CORRIN B - *Diffuse alveolar damage*, in: ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, T W Evans and C Haslett, eds, Chapman & Hall, London, 1996, 37.
7. DAVIS S, ALDRICH TH, JONES PF et al - *Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning*, Cell, 1996, 87:1161-1169.
8. DEVALARAJA RM, NANNEY LB, QIAN Q et al - *Delayed wound healing in CXCR2 knockout mice*, J Invest Dermatol, 2000, 115:234-244.
9. DOR Y, DJONOV V, KESHET E - *Induction of vascular networks in adult organs: implications to proangiogenic therapy*, Ann N Y Acad Sci. 2003; 995:208.
10. FERRARA N, GERBER HP, LECOUTER J - *The biology of VEGF and its receptors*, Nat Med, 2003, 9:669-676.

11. FONG GH, ZHANG L, BRYCE DM et al - *Increased hemangioblast commitment, not vascular disorganization, is the primary defect in flt-1 knock-out mice*, Development, 1999, 126:3015-3025.
12. FORSYTHE JA, JIANG BH, IYER NV et al - *Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1*, Mol Cell Biol, 1996, 16:4604-4613.
13. GAO L, FLORES C, FAN-MA S et al - *Macrophage migration inhibitory factor in acute lung injury: expression, biomarker and associations*, Transl Res, 2007, 150:18-29.
14. IWAGURO H, YAMAGUCHI J, KALKA C, ET AL - *Endothelial progenitor cell vascular endothelial growth factor gene transfer for vascular regeneration*. Circulation 2002; 105:732-738.
15. KANER R J, LADETTO J V, SINGH R ET AL - *Lung overexpression of the vascular endothelial growth factor gene induces pulmonary edema*. Am J Respir Cell Mol Biol 2000; 22:657-664
16. KEANE MP, DONNELLY SC, BELPERIO JA et al - *Imbalance in the Expression of CXC Chemokines Correlates with Bronchoalveolar Lavage Fluid Angiogenic Activity and Procollagen Levels in Acute Respiratory Distress Syndrome*, J Immun, 2002, 169:6515-6521.
17. KOEHNE P, WILLAM C, STRAUSS E et al - *Lack of hypoxic stimulation of VEGF secretion from neutrophils and platelets*, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 279:H817-H824.
18. LIU E, KITAJIMA S, KOIKE T, ET AL - *Increased expression of vascular endothelial growth factor in kidney leads to progressive impairment of glomerular functions*. J Am Soc Nephrol 2007; 18:2094-2104
19. LUCA R, LIJNEN HR, SUFFREDINI AF, ET AL - *Increased angiostatin levels in bronchoalveolar lavage fluids from ARDS patients and from human volunteers after lung instillation of endotoxin*. Thromb Haemost. 2002; 87:966-971
20. MANDRIOTA SJ, PEPPER MS - *Regulation of angiopoietin-2 mRNA levels in bovine microvascular endothelial cells by cytokines and hypoxia*, Circ Res, 1998, 83:852-859.
21. MARZEC JM, CHRISTIE JD, REDDY SP et al - *Functional polymorphisms in the transcription factor NRF2 in humans increase the risk of acute lung injury*, FASEB J, 2007, 21:2237-2246.
22. MEDFORD ARL, KEEN LJ, BIDWELL JL et al - *Vascular endothelial growth factor gene polymorphism and acute respiratory distress syndrome*, Thorax, 2005, 60:244-248.
23. MEDURI GU, ELTORKY M, WINER-MURAM HT - *The fibroproliferative phase of late adult respiratory distress syndrome*, Semin Respir Infect, 1995, 10:154.
24. MURA M, DOS SANTOS CC, STEWART D et al - *Vascular endothelial growth factor and related molecules in acute lung injury*, J Appl Physiol, 2004, 97:1605-1617.
25. POLVERINI PJ - *The pathophysiology of angiogenesis*, Crit Rev Oral Biol Med, 1995, 6:230-247.
26. ROBINSON CJ, STRINGER SE - *The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors*. J Cell Sci 2001; 114:853-865
27. ROMAGNANI P, ANNUNZIATO F, LASAGNI L et al - *Cell cycle-dependent expression of CXC chemokine receptor 3 by endothelial cells mediates angiostatic activity*, J Clin Invest, 2001, 107:53-63.
28. SANDUR S, JK STOLLER - *Pulmonary complications of mechanical ventilation*, Clin. Chest Med, 1999, 20:223.
29. STRIETER RM, GOMPERTS BN, KEANE MP - *The role of CXC chemokines in pulmonary fibrosis*, J Clin Invest, 2007, 117:549-556.
30. THICKETT DR, ARMSTRONG L, CHRISTIE SJ et al - *Vascular endothelial growth factor may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome*, Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164:1601-1605.
31. THICKETT DR, ARMSTRONG L, MILLAR AB - *A role for vascular endothelial growth factor in acute and resolving lung injury*, Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166:1332-1337.
32. TISCHER E, MITCHELL R, HARTMAN T, ET AL - *The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing*. J Biol Chem 1991; 266:11947
33. TZOUVELEKIS A, ANEVLAVIS S, BOUROS D - *Angiogenesis in interstitial lung diseases: a pathogenetic hallmark or a bystander?* Respir Res, 2006, 25:77:82.
34. VINCENTI V, CASSANO C, ROCCHI M, PERSICO G - *Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3*. Circulation 1996; 93:1493-1495
35. VOELKEL NF, DOUGLAS IS, NICOLLS M - *Angiogenesis in Chronic Lung Disease*, Chest, 2007, 131:874-879.
36. VOELKEL NF, R. WILLIAM VANDIVIER W, TUDER RM - *Vascular endothelial growth factor in the lung*, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 290:209-221.
37. WEI MH, POPESCU NC, LERMAN MI, MERRILL MJ, ZIMONJIC DB. *Localization of the human vascular endothelial growth factor gene, VEGF, at chromosome 6p12*. Hum Genet 1996; 97:794-797
38. ZHAI R, GONG MN, ZHOU W et al - *Genotypes and haplotypes of the VEGF gene are associated with higher mortality and lower VEGF plasma levels in patients with ARDS*, Thorax, 2007, 62:718-722.
39. ZLOTNIK A, YOSHIE O - *Chemokines: a new classification system and their role in immunity*, Immunity, 2000, 12:121-127.

Imagistica tumorilor extramedulare

A. Bălaș

În diagnosticul pozitiv al tumorilor extramedulare se utilizează imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Administrarea de gadolinium crește sensibilitatea pentru detectarea în special a tumorilor mici. Cele mai multe tumori extramedulare sunt iso sau ușor hipointense în secvențele T1 și deplasează măduva spinării. În secvențele T2 tumorile de teacă nervoasă pot avea o creștere marcată de semnal comparativ cu meningioamele spinale unde acest fenomen este mai rar. Majoritatea tumorilor extramedulare prezintă grade diferite de priză de contrast. Meningioamele prezintă de obicei o priză intensă, uniformă de contrast, deși pot exista zone neiodofile ce reprezintă calcificări sau chiste intratumorale. În plus, priză de contrast a durei adiacente unei tumori extramedulare este un fenomen ce pledează pentru meningiom. Deși cele mai multe tumori de teacă nervoasă și ependimoamele de filum terminale prezintă o priză uniformă de contrast, încărcarea inomogenă poate apărea din cauza chistelor, a hemoragiilor sau necrozei intratumorale. Cu toate că mielografia și examenul IRM cu administrare de contrast sunt frecvent utilizate în diagnosticul metastazelor leptomeningiene cu punct de plecare din sistemul nervos central, cea mai eficientă metodă de depistare a acestora este examenul lichidului cefalo-rahidian (LCR). Cuvinte cheie: meningiom spinal, ependimom extramedular, examen IRM.

The diagnosis of intradural extramedullary pathology is achieved with magnetic resonance imaging. Gadolinium enhancement markedly increases the sensitivity of magnetic resonance imaging particularly for small tumors. Most extramedullary tumors are isointense on slightly hypointense with respect to the spinal cord on T1-weighted images. Nerve sheath tumors are more likely to be hyperintense to the spinal cord than meningiomas on T2-weighted images.

Almost all extramedullary tumors show some degree of contrast enhancement. Meningiomas typically exhibit intense, uniform enhancement, although nonenhanced calcifications or intratumoral cysts may rarely be seen. Enhancement of the adjacent dura strongly supports the diagnosis of meningioma. Although most nerve sheath tumors and filum ependymomas also demonstrate uniform contrast uptake, heterogeneous enhancement from intratumoral cysts, hemorrhage, or necrosis is frequently seen. The most effective method in diagnosis of central nervous system metastasis is the CSF examination even if myelography and magnetic resonance imaging are frequently used.

Key words: spinal meningioma, extramedullary ependymoma, MRI

Tumorile intra- și extramedulare reprezintă 15% din neoplaziile sistemului nervos central.¹⁹

Majoritatea acestor tumori se dezvoltă din celulele ce constituie măduva spinării, rădăcinile nervoase, filum terminale sau meninge. Metastazele intramedulare sau extramedulare intradurale sunt rare.

Această categorie de tumori este clasificată în funcție de relația cu măduva spinării astfel:

A. Tumori intramedulare care se dezvoltă în interiorul măduvei spinării.

B. Tumori extramedulare intradurale dezvoltate excentric față de măduvă.

C. Tumori mixte având atât componenta intra cât și extramedulară, care de obicei comunică prin zona de intrare a rădăcinii nervoase sau zona de tranziție con medular - filum terminale.

D. Tumori intradurale extramedulare cu extensie de-a lungul tecii radiculare în spațiul extradural.

La adult, aproximativ 2/3 din tumori sunt extramedulare. Dintre acestea, predomină tumorile de teacă nervoasă, meningioamele și ependimoamele de filum terminal. Metastazele, chisturile, paragangliomul și tumorile melanotice sunt rare. Tumorile intramedulare, reprezintă 1/3 din tumorile intra- și extramedulare.

Spre deosebire de adulți, marea majoritate a tumorilor intraspinală la copii sunt intramedulare reprezentând aproximativ 40% din patologia neoplazică spinală. Tumorile de origine glială, reprezintă marea majoritate a tumorilor intramedulare. Dintre tumorile intradurale extramedulare, cele mai

¹⁹Disciplina Neurochirurgie, Clinica de Neurochirurgie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: Dr. Adrian Bălaș, Medic specialist neurochirurg, Clinica Neurochirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș, Str. Gh. Marinescu, nr.50, cod 540136 Târgu-Mureș, România, Tel/fax +40265216375, e-mail:riipascu@yahoo.com



Figura 1. Secvențe RMN sagitale ce evidențiază tumori multiple cervicale la un pacient cu neurofibromatoză

frecvente sunt endomiomatoamele de con medular și chisturile dermoide. Tumorile extradurale reprezintă 25 % din neoplaziile spinale la copii, din care sarcoamele și neuroblastomatoamele sunt cele mai frecvente. Meningioamele sunt rare la copii și tineri, iar atunci când apar, au un comportament extrem de agresiv. Meningiomul cu celule clare este un subtip histologic recent descris, caracterizat printr-o agresivitate clinică deosebită, în ciuda naturii histologice benigne. Recurențele și metastazele sunt mult mai frecvente în cazul meningiomului cu celule clare, decât în cazul altor subtipuri histologice de meningiom. Apare de obicei la tineri și se localizează cu predilecție la nivelul fosei posterioare și canalului spinal. Are caracteristici imagistice tipice de meningiom, dar încărcarea cu contrast al leptomenigelui poate sugera acest tip histologic. Tumorile fosei posterioare, cum ar fi meduloblastomul și endimiomul pot metastaza în spațiul subarahnoidian.^{5,11,18,20,22}

IMAGISTICA TUMORILOR INTRADURALE EXTRAMEDULARE

Aceste tumori pot fi clasificate în: primare și secundare. Tumorile primare, cum ar fi schwannomatoamele și meningioamele, sunt în general ușor de vizualizat cu ajutorul IRM-ului fără administrare de contrast. Pe secvențele T1, aceste tumori apar compacte și pot fi ușor deosebite față de hiposemnalul LCR-ului. Pe secvențele T2, contrastul se inversează și tumorile apar deseori sub formă de hiposemnal, iar LCR-ul sub formă de hipersemnal.

Spre deosebire de tumorile primare, IRM-ul fără administrare de contrast eșuează în detectarea și evaluarea adecvată a tumorilor intradurale extradurale secundare. Mielografia s-a dovedit mult mai sensibilă în detectarea acestor tipuri de leziuni.

Există numeroase cauze care explică sensibilitatea mai mare a mielografiei:

1. Tumorile intradurale extradurale secundare produc o creștere semnificativă a conținutului proteic al LCR și în plus au un conținut ridicat de apă. Ambele caracteristici se combină și determină scăderea diferenței de semnal între aceste tumori și LCR-ul din jurul lor. Datorită conținutului mare de proteine în ambele secvențe T1 și T2, semnalul LCR scade în comparație cu LCR-ul pur. În mod similar, conținutul crescut de apă al acestor tumori duce la creșterea timpilor de relaxare ai tumorilor leptomeningiene secundare, comparativ cu tumorile extradurale primare.

2. În tumorile secundare intradurale extradurale absența edemului le face dificilă detectarea. În schimb, prezența edemului evidențiază atât leziunile intracerebrale cât și cele intraspinale.

3. Dificultățile tehnice legate de artefactele de mișcare, cum ar fi pulsațiile LCR sau deplasarea leziunilor o dată cu ritmul cardiac, fac mai dificilă detectarea acestor tumori pe IRM-ul fără administrare de contrast.

Datorită tuturor acestor neajunsuri, depistarea leziunilor secundare extradurale se face cu ajutorul IRM-ului cu administrare de contrast.

Chiar și leziunile de dimensiuni mici prezintă o priză de contrast semnificativă și sunt ușor de depistat în secvențele T1, făcând inutilă examinarea în secvența T2. Tumorile secundare extradurale intradurale se încarcă cu contrast imediat după administrare, permițând scurtarea timpului de examinare.¹⁶

TUMORILE PRIMARE INTRADURALE EXTRAMEDULARE

Din această categorie, fac parte:

- Tumorile de teacă nervoasă
- Meningioamele spinale

TUMORILE DE TEACĂ NERVOASĂ

Tumori de teacă nervoasă sunt de două tipuri: schwanoame și neurofibroame.

Schwanoamele sunt în general unice și se dezvoltă adiacent pe rădăcinile nervoase de origine, pe care nu le înglobează. Neurofibroamele înglobează rădăcina dorsală, sunt frecvent multiple și se asociază cu neurofibromatoză.

Neurofibroamele intraspinale apar la vârstă tânără atât în cazul pacienților cu neurofibromatoză tip 1 (NF1), cât și neurofibromatoză tip 2 (NF2) și sunt deseori asimptomatice (Figura 1). Din această cauză, monitorizarea IRM a întregului ax spinal este recomandată în cazul pacienților cu NF.³ Într-un studiu, Patronas și colab.¹⁰, au demonstrat existența unui număr mare de pacienți cu NF2, care au tumori spinale, în special extramedulare (predominant neurofibroame) și sugerează că există o corelație între anumite tipuri de mutații genetice prezente în NF2 și prezența acestor tumori spinale.

Tumori de teacă nervoasă, sunt localizate în proporție de 58% intradurale extramedulare; extradural 27%; intra și extradural 17% (în clepsidră); 1% strict intramedular.

Pe radiografia simplă, aceste tumori pot produce lărgirea foramenului sau a canalului spinal.

Tomografia computerizată (CT) evidențiază prezența unei mase intra sau paraspinale, cu densitate scăzută. Diferențierea porțiunii intraspinale a schwanomului de măduva adiacentă și teacă durală este dificilă fără administrare de contrast intratecal.

Tumori de teacă nervoasă tind să aibă pe IRM un hipersemnal comparativ cu musculatura paravertebrală în secvențele T1 fără administrare de contrast intravenos (Figura 2). Pe secvențele T2, aceste tumori pot avea o creștere marcată de semnal, secundară conținutului ridicat în apă al acestora. De asemenea, în secvențele T2, pot apărea zone centrotumorale de hiposemnal, care reprezintă concentrări mari de collagen și celule Schwan. Scăderea semnalului poate rezulta din faptul că sunt puțini protoni mobili disponibili în matricea fibroasă din porțiunea centrală a acestor leziuni.^{3,10} Frecvent se încarcă intens și omogen cu substanță de contrast, deși ocazional schwanoamele pot avea numai o încărcare periferică (Figura 3). IRM-ul este capabil să demonstreze porțiunea intraspinală a acestor tumori, în special în secvențele T1 după administrarea de gadolinium evidențiindu-se totodată gradul de compresie sau deplasare al măduvei spinării.¹¹

În cazul schwanoamelor gigante invazive (tipul V) examenul IRM permite evaluarea întregii extensii a tumorii, atât a porțiunii spinale cât și a extensiei extraspinale. IRM împreună cu radiografia simplă și examenul CT spinal care determină gradul distrucției osoase, permite alegerea celui mai bun abord chirurgical cu scopul exciziei radicale a leziunii.¹⁴

Neurinoamele intramedulare se dezvoltă cel mai frecvent la nivelul măduvei cervicale (62%), urmată de măduva toracală (22%) și segmentul lobar inclusiv conul medular.^{10,14} Schwanoamele intramedulare au de obicei izo sau hiposemnal în T1 și hipersemnal moderat în T2. Intensitatea semnalului pe secvențele IRM

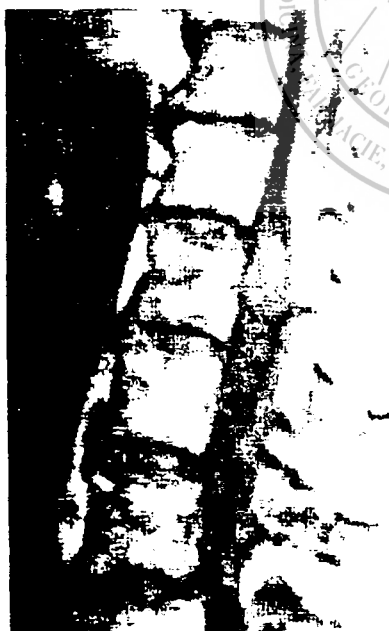


Figura 2. Secvențe RMN T1 evidențiind o tumoră izointensă cu măduva (schwanom)



Figura 3. Imagine RMN T1 sagitală cu administrare de contrast ce evidențiază o tumoră de teacă nervoasă intradurală extramedulară, situată la nivelul conului medular



Figura 4.a. Secvențe T1 ale unui meningiom cervical dispus anterior față de măduvă



Figura 4. b. Secvențe T2 ale unui meningiom cervical dispus anterior



Figura 5. Secvențe (A) T1 și (B) T2 ale unui meningiom posterolateral toracal

depinde de diferitele caracteristici macroscopice (componente chistice, solide, procese degenerative) sau de variantele histopatologice (predominant tipul Antoni A sau B, varianta melanotică).^{6,8,12} În general tumorile sunt bine delimitate de țesutul medular iar edemul perilezional este moderat. Administrarea de gadolinium permite diferențierea exactă a tumorii de edemul adiacent. Asocierea unei cavități siringomielice este rară. Diagnosticul preoperator de schwanom intramedular este posibil atunci când tumora are o componentă extramedulară sau când tumora extramedulară se află în continuitate cu o rădăcină nervoasă îngroșată.^{1,4,6,7,8,12,14}

Cu ajutorul imagisticii se poate deduce malignitatea schwanoamelor. Astfel, pe clișeele CT și IRM, schwanoamele maligne au margini neregulate infiltrative, în timp ce leziunile benigne tind să aibă margini regulate, bine delimitate de țesuturile adiacente. Un alt criteriu de evaluare al malignității este și lipsa hiposemnalului centrotumoral în secvențele T2, hiposemnal frecvent întâlnit în cazul schwanoamelor benigne. De asemenea, tumorile maligne de teacă nervoasă tind să aibă dimensiuni cu mult mai mari față de tumorile benigne.

În cazuri rare, diferite procese neoplazice și nonneoplazice se pot prezenta ca leziuni extramedulare. Astfel chisturile dermoide, epidermoide, teratoamele, chisturile neurenterice, produse ca rezultat al unor defecte de embriogeneză pot fi localizate fie intramedular fie extramedular în special în regiunea toracolombară.

Hemangioamele spinale sunt de obicei leziuni ale corpurilor vertebrale dar există cazuri rare de hemangioame epidurale sau intradural extramedulare. Pe IRM tumora apare în izosemnal comparativ cu măduva pe secvențele T1 și hipersemnal în T2. Priza de contrast în imaginile T1 este intensă și omogenă.^{2,13}

MENINGIOAMELE SPINALE

Meningioamele canalului spinal sunt în general tumori care apar la adult, vârsta medie de apariție fiind de 50 de ani cu evidentă predominanță feminină (60-80%). Meningioamele spinale sunt tumori încapsulate și prezintă atașament dural. În general, aceste tumori sunt dispuse posterolateral, cu excepția regiunii cervicale unde au o localizare anterioară raportat la măduvă (Figura 4a, 4b). Meningioamele pot fi în totalitate intradurale extramedulare dar pot fi intra- și extradurale sau mai puțin frecvent în totalitate extradurale, situație în care tind să fie maligne. 83% din meningioamele spinale la femei sunt situate în regiunea toracală, cu un raport de 7/1 între meningioamele toracale și cele cervicale. La bărbați, 47% din meningioame sunt toracale, iar 41% cervicale.

Radiografia simplă poate evidenția unele anomalii osoase asociate meningioamelor cum ar fi eroziunea pediculului și lărgirea foramenului neural, deși aceste modificări apar în special în cazul tumorilor de teacă nervoasă.

Pe CT meningioamele apar ca mase izodense sau ușor hiperdense, cu priză semnificativă după administrarea de contrast.

În secvențele T1, aceste leziuni apar în hipo sau izosemnal, comparativ cu măduva spinării. Meningioamele tind să fie bine circumscrise, situate anterolateral sau posterolateral și determină deplasarea în direcție opusă a măduvei spinării. În secvențele T2, meningioamele dau un hipersemnal comparativ cu măduva spinării (Figura 5).¹⁶ Aceste tumori vasculare se încarcă de obicei imediat intens și omogen după administrarea de gadolinium. Au fost descrise meningioame spinale cu o componentă mixtă intra- și extradurală la care numai porțiunea intradurală a prezentat o priză de contrast semnificativă.²¹

Criterii care diferențiază tumorile de teacă nervoasă de meningioame:

1. Schwanoamele tind să fie localizate anterioară în canalul spinal în timp ce meningioamele au o localizare posterolaterală cu excepția regiunii cervicale unde sunt dispuse anterior.

2. Tumorile de teacă nervoasă pot avea o zonă centrală de hiposemnal în secvențele T2 fapt ce nu se întâlnește în cazul meningioamelor.

3. În cazul meningioamelor poate să apară o încărcare cu contrast a durei mater adiacente (coadă durală).

4. Priza de contrast în secvențele precoce T1 este mai mare în cazul meningioamelor datorită permeabilității vasculare mai mari a acestor tumori.²⁰

TUMORILE SECUNDARE INTRADURALE EXTRAMEDULARE

Neoplasmele primare intracraniene, precum și tumorile sistemice pot metastaza în canalul spinal.

Metastazele leptomeningiene cu punct de plecare din tumorile primare intracraniene sunt întâlnite cel mai frecvent la copii. În 42 de cazuri de metastaze leptomeningiene cu punct de plecare din tumori primare intracraniene, 48% au fost reprezentate de metastaze de meduloblastom, 14% de metastaze de glioblastom, 12% de ependimom, 7% astrocitom, 5% retinoblastom și pinealom 3%.

Depistarea metastazelor leptomeningiene are o importanță deosebită în stabilirea strategiei terapeutice a tumorilor intracraniene. Metastazele spinale impun radioterapia axului spinal.

Imaginile IRM au o acuratețe mai mare decât citologia LCR în depistarea metastazelor spinale de meduloblastom. Scăderea ratei de rezultate fals pozitive în cazul meduloblastomului diseminat se poate face prin efectuarea IRM-ului spinal și a citologiei LCR după mai mult de două săptămâni de la intervenția chirurgicală. Prezența diseminărilor de meduloblastom la nivel spinal evidențiată prin imagistică IRM este asociată cu un prognostic prost.

Rareori tumori în afara sistemului nervos central metastazează în spațiu subarahnoidian.²¹ Mecanismele

prin care tumorile sistemice metastazează în canalul spinal sunt multiple: extensia directă în spațiul subarahnoidian; invazia pe cale limfatică; diseminarea hematogenă.

Secvențele IRM cu administrare de contrast sunt foarte sensibile în detectarea metastazelor subarahnoidiene spinale. Aspectul acestor leziuni poate fi variat, în unele cazuri aceste tumori pot tapeta măduva spinării sau rădăcinile nervoase, rezultând un strat fin de contrast suprapus acestor structuri. În alte cazuri, aceste metastaze apar ca noduli multipli în spațiul subarahnoidian.

Nu există serii largi care să compare eficiența IRM-ului față de alte metode tradiționale (mielografia și CT post mielografie) în depistarea metastazelor leptomeningiene. În general, dacă există neregulații subtile ale sacului dural sau mici noduli intradurali extramedulari, secvențele T1 cu administrare de gadolinium nu par să aibă aceeași acuratețe comparativ cu mielografia. Oricum, IRM-ul este superior mielografiei în detectarea leziunilor metastatice difuze ce coacără măduva sau rădăcinile spinale. Utilizarea tehnicilor tridimensionale gradient echo (3D-GE) cu administrare de contrast sunt superioare comparativ cu imaginile bidimensionale spin echo (2D-SE) în detectarea diseminărilor tumorilor intradurale.¹⁵

Deși mielografia și examenul IRM cu administrare de gadolinium sunt frecvent utilizate în diagnosticul metastazelor leptomeningiene cu punct de plecare altul decât sistemul nervos central, cea mai eficientă metodă de depistare rămâne examinarea LCR.

Sensibilitatea IRM în depistarea cazurilor dovedite de carcinoatoză leptomeningiană este de 15-20%, comparativ cu citologia LCR unde sensibilitatea de detecție este de 54%. S-a sugerat că utilizarea unor doze crescute de gadolinium ar crește rata de detecție a tumorilor leptomeningiene.¹⁶

BIBLIOGRAFIE

1. COLOSIMO C, CERASE A, PENARO L et al - *Magnetic resonance imaging of intramedullary spinal cord Schwannomas*, Journal of Neurosurgery, 2003, 99:250-257.
2. CHOI BY, CHENG K-H, CHOE G et al - *Spinal intradural extramedullary capillary hemangioma: MR imaging findings*, Amer J Neuroradiol, 2001, 22:799-802.
3. EGELNOFF J, BATES D, ROSS J et al - *Spinal MR findings in neurofibromatosis types 1 and 2*, Amer J Neuroradiol, 1992, 13:1071-1077.
4. INNOCENZI G, CERVONI L, CARUSO R - *Intramedullary cervical neurinoma. A case report and review of the literature*, Minerva Chir, 1997, 52:679-682.
5. JASON A, HETA M D, KIRBY P et al - *Intraspinal familial clear cell meningioma in a mother and child*, Journal of Neurosurgery, 2000, 93:190-196.
6. KODAMA Y, TERAE S, HIDA K - *Intramedullary schwannoma of the spinal cord: report of two cases*, Neuroradiology, 2001, 43:567-571.
7. KONO K, INOUE J, NAKANAMURA H - *MR imaging of a case of dumbbell-shaped spinal schwannoma with intramedullary and intradural-extramedullary components*, Neuroradiology, 2001, 43:864-867.
8. LEE D, CHUNG C, KIM J - *Thoracic intramedullary schwannoma*, J Spinal Disord, 1999, 12:174-176.
9. MEYERS S, WILDENHAIN S, CHANG J et al - *Postoperative evaluation for disseminated medulloblastoma involving the spine: contrast enhanced MR findings, CSF cytologic analysis, timing of disease occurrence, and patient outcomes*, Amer J Neuroradiol, 2000, 21:1757-1765.
10. PATRONAS N, COURCOUTSAKIS N, BROMLEY C et al - *Intramedullary and spinal canal tumors in patients with neurofibromatosis 2; MR imaging findings and correlation with genotype*, Radiology, 2001, 218:434-442.
11. PIMENTEL J, FERNANDES A, PINTO AE et al - *Clear cell meningioma variant and clinical aggressiveness*, Clin Neuropathol, 1998, 17:141-146.
12. RIFFAUD L, MORANDI X, MASCENGO S - *MRI of intramedullary spinal schwannomas: case report and review of the literature*, Neuroradiology, 2000, 42:275-279.
13. SHIM JH, LEE HK, PARK SH - *Spinal intradural capillary hemangioma: MR findings*, AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21:954-956.
14. SRIDHAR K, RAMAMURTHI R, VASUDEVAN M - *Giant invasive spinal schwannomas: definition and surgical management*, Journal of Neurosurgery: Spine, 2001, 94, 2.
15. SUGUHARA T, KOROGI Y, HIRAI T et al - *Contrast-enhanced T1-weighted three-dimensional gradient-echo MR imaging of the whole spine for intradural dissemination*, Amer J Neuroradiol, 1998, 19:1773-1779.
16. SZE G - *Neoplastic disease of the spine and spinal cord in magnetic resonance imaging of the brain and spine*, sec ed, Atlas SW (ed), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 1339-1386.
17. UEMATSU H, MAEDA M, SADATO N et al - *Vascular permeability quantitative measurement with double echo dynamic MR imaging-theory and clinical application*, Radiology, 2000, 214:912-917.
18. WATANABE M, CHIBA K, MATSUMOTO M - *Infantile spinal cord meningioma*, Journal of Neurosurgery, 2001, 94:251-253.
19. WEINGARTEN K, YIMMERMAN D - *Neuroradiology of the Spine*, in: Youmans (Ed), Neurological Surgery, Ed Saunders, United States of America, 1997, vol I, 225-231.
20. WHAL L, CHANG K, CHOI G et al - *MR imaging features of clear-cell meningioma with diffuse leptomeningeal seeding*, Amer J Neuroradiol, 2000, 21:130-132.
21. YOSHIURA T, SHRIER P, PILCHER W - *Cervical spinal meningioma with unusual MR contrast enhancement*, Amer J Neurorad, 1998, 19:1040-1042.
22. ZORLUDEMIR S, SCHEITHAUER BW, HIRUSET T et al - *Clear cell meningioma. A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma*, Am J Surg Pathol, 1995, 19:493-505.

Limfangiogeneza, factor prognostic și predictiv?

Simona Gurzu¹, I. Jung¹, L. Azamfirei², T. Mezei¹

Limfangiogeneza reprezintă procesul de formare a noi vase limfatice din cele preexistente. Nu este cunoscut pe deplin modul de formare fiziologică și patologică a acestor vase dar, întrucât majoritatea tumorilor maligne metastazează pe cale limfatică și interesarea limfonodurilor reprezintă un factor de prognostic nefavorabil dovedit, tot mai multe studii stipulează ipoteza existenței unei limfangiogeneze tumorale, cu rol prognostic și predictiv. Referatul nostru reprezintă o sinteză a datelor bibliografice referitoare la modul de evidențiere al limfangiogenezei precum și la rolul prognostic și predictiv al acesteia. Deși nu există încă un tratament antilimfangiogenic, studiile experimentale efectuate în ultimii ani dovedesc eficiența acestuia în diferite procese tumorale și netumorale.

Cuvinte cheie: limfangiogeneza, markeri imunohistochimici, prognostic, tratament

Lymphangiogenesis represents the formation of new vessels from the preexistent differentiated endothelium. Their physiological and pathological development is not well documented. It is known that the majority of tumours present lymph node metastases, this parameter being correlated with a poor prognosis. This is the reason why more studies tried to found wheather the tumoral lymphangiogenesis plays a role in lymphatic spread. This paper presents a synthesis of the literature about the prognostic and predictive role of lymphangiogenesis. The antilymphangiogenic treatment could improve the prognosis of the tumoral and non-tumoral lesions.

Key-words: lymphangiogenesis, immunohistochemical markers, prognosis, treatment

Vascularogeneza limfatică reprezintă diferențierea celulelor stem mezenchimatoase în celule endoteliale. Acest proces include diferențierea celulelor endoteliale vasculare în celule endoteliale limfatice, proliferarea acestora precum și formarea vaselor limfatice.

Limfangiogeneza este echivalentul angiogenezei și reprezintă procesul de formare a noi vase limfatice din cele preexistente. În ultimii ani mai multe studii stipulează ipoteza existenței unei limfangiogeneze tumorale cu rol prognostic și predictiv.^{30,42}

ISTORIC

Hipocrate descria limfonodulii ca fiind glande și vasele limfatice ca niște canale cu funcții greu precizabile. Aristotel și Gasparo Asellius (1627) au descris anatomic, cu mai multe detalii, aceste vase, numindu-le „vene lăptoase”.⁷ În privința dezvoltării embriologice a sistemului limfatic, nici în prezent nu se cunoaște pe deplin mecanismul acesteia și nici originea vaselor limfatice. Identificarea dificilă a vaselor limfatice în colorația Hematoxilina Eozină, mai ales a celor tumorale, nou formate, a dus la dezvoltarea

cercetărilor cu scopul identificării markerilor specifici endoteliului limfatic. Astfel, în 1997, Michael Jeltsch a demonstrat că VEGF-C (Vascular Endothelial Growth Factor) este un marker al celulelor endoteliale limfatice (CEL) iar ulterior s-a demonstrat că VEGF-C și D se leagă specific de receptorul VEGFR-3.¹⁷

Podoplanina, o proteină reglatoare a filtrării glomerulare, a fost inițial identificată în membrana podocitelor glomerulilor renali, de unde îi vine și denumirea. Ulterior, s-a observat că prezintă specificitate pentru CEL.²

În 1999, grupul Jackson din Oxford a demonstrat că un omolog al receptorului acidului hialuronic CD44, numit ulterior receptor hialuronic al endoteliului vaselor limfatice (*LYVE-1*), marchează specific vasele limfatice din țesuturile adulte, cu excepția capilarelor hepatice sinusoidale.²²

Prox-1 (Prospero-related homeobox gene-1) a fost identificat pentru prima dată la *Drosophilla prospero*, ca o genă care conține un domeniu homeobox.⁴⁶

Descoperirea și analiza sistemelor moleculare care controlează formarea vaselor sanguine și limfatice a dus la elaborarea teoriilor referitoare la angiogeneza și limfangiogeneza. Dacă studiul angiogenezei tumorale s-a concretizat prin aprobarea instituirii tratamentului antiangiogenic în terapia tumorilor maligne colorectale, având ca efect creșterea supraviețuirii cu 3-5 luni, limfangiogeneza este încă insuficient cunoscută.²⁴

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

²Disciplina de Anestezie și Terapie Intensivă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă de corespondență: Dr. Gurzu Simona, Disciplina de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marincescu nr. 38, 540139, Târgu-Mureș, tel: 0745-673550, e-mail: simonagurzu@yahoo.com

MECANISMELE LIMFANGIOGENEZEI

1. Limfangiogeneza embrionară

Există două teorii care încearcă să explice limfangiogeneza. *Teoria centrifugă* presupune că în fazele inițiale, sacii limfatici se formează prin înmugurirea endoteliului venos și se extind prin înmugurirea celulelor endoteliale din jurul țesuturilor și organelor unde se formează rețeaua capilară limfatică.²² Astfel, se pornește de la transdiferențierea celulelor endoteliale ale venelor cardinale, mergându-se spre linia endotelială limfatică.³⁷ Această teorie nu poate însă explica dezvoltarea limfonodulilor.¹⁴

Teoria centripetă presupune că celulele din țesutul mezenchimatos perivinos devin capabile să formeze noi lumene, apoi saci limfatici care aderă între ei și dau naștere unor mici vase care cresc înspre centru.²² Aceste celule au fost numite limfangioblaste, prin corespondență cu angioblastele din insulele Wolff și Pander. Limfangioblastele au fost identificate la păsări, șoareci, pisici, șobolani, câini. Câteva studii recente arată că limfangioblastele există și în mugurele limbic și membrana corioalantoidă.¹⁰ Teoria centripetă explică heterogenitatea CEL.¹⁴

Ambele teorii presupun formarea inițială a unor saci limfatici dar nu se știe clar originea acestor saci: de novo, din celule precursorare (limfangioblaste), din venule postcapilare sau din activarea endoteliului vaselor limfatice preexistente de către factori de creștere limfangiogenici.¹⁶

2. Limfangiogeneza postnatală

A fost studiată experimental și s-a observat că, la șobolan, în musculara intestinului subțire, dezvoltarea rețelei limfatice începe cu înmugurirea vaselor limfatice care se extinde spre mezențier la două săptămâni după naștere. Din săptămâna a patra postnatală, mugurii capătă lumen propriu și rețeaua continuă să se extindă până în viața de adult.⁴⁰

Studiile *in vitro* au demonstrat că *factorul de creștere fibroblastic (FGF)* induce proliferarea CEL precum și formarea ductului toracic, la câine⁴³ și iepure dar și în corneea de șoarece s-a observat angio- și limfangiogeneza indusă de FGF.³¹

3. Limfangiogeneza netumorală

Are un rol dovedit în *vindecarea plăgilor*, unde vasele limfatice apar după cele sanguine și au rol în reducerea edemului care apare în cursul acestui proces. Acest lucru este dovedit prin supraexpresia receptorului VEGFR-3 în capilarele limfatice din plaga aflată în curs de vindecare. Lipsa vaselor limfatice duce la apariția cicatricilor cheloide.³⁴

Limfangiogeneza corneană are rol în apariția keratitei post-transplant cornean. Deși corneea nu conține în mod normal vase limfatice, după transplant, acestea se dezvoltă din limbul cornean și datorită recirculării limfocitelor pot avea rol în rejecția transplantului.¹⁴ Limfangiogeneza poate fi prezentă și în *bolile reumatice*, consecutiv angiogenezei¹⁹ dar și în alte procese patologice ca retinopatia diabetică și arterioscleroza.

4. Limfangiogeneza tumorală

În numeroase tumori au fost identificate cu anticorpi specifici CEL aflate în diviziune care își au, probabil, originea în vasele limfatice peritumorale.⁴ Modul în care vasele limfatice sunt activate pentru inițierea procesului de limfangiogeneza precum și rolul celulelor tumorale în acest proces este încă insuficient cunoscut. Unul din presupusele mecanisme limfangiogenice tumorale se bazează pe faptul că sistemul limfatic are un rol important în *recircularea hialuronanului* care interacționează cu acidul hialuronic CD44, declanșând astfel limfangiogeneza. Identificarea anticorpului LYVE-1, omolog al receptorului acidului hialuronic CD44, care marchează CEL pare să confirme această ipoteză.¹⁰

Se pare că în carcinoamele scuamoase esofagiene supraexpresia factorului inductor al hipoxiei (HIF-1α) se asociază cu metastazele limfatice, prin acțiunea HIF-1α asupra VEGF-C. Este bine cunoscut faptul că *hipoxia* este un trigger al angiogenezei și această ipoteză sugerează o oarecare similitudine între factorii declanșatori ai limfo- și angiogenezei.²³ Rămâne însă neelucidat motivul pentru care angiogeneza se evidențiază înaintea limfangiogenezei.

O altă ipoteză presupune că *secreția* factorilor de creștere vasculară VEGF-C și VEGF-D de către celulele tumorale poate crește permeabilitatea endoteliului vascular printr-un mecanism paracrin, declanșând astfel limfangiogeneza.¹ Celulele tumorale secretă și *factorul de creștere plachetar* (PDGF), cu rol în declanșarea angiogenezei și limfangiogenezei.⁴

Experimental, s-a observat că șoarecele transgenic RipVEGF-C (rat insulin promotor) prezintă o rețea densă de capilare limfatice în jurul insulelor Langerhans. La acești șoareci, oncogenea SV40 determină apariția carcinoamelor insulare potențial și reproductibil non-metastatice. La șoarecii dublu-transgenici, dacă se induce limfangiogeneza cu VEGF-C, carcinoamele dau metastaze limfonodulare, ceea ce demonstrează capacitatea vaselor limfatice nou formate de a favoriza metastazarea limfonodulară.²⁹

Dacă tumorile metastazează *pe calea limfatice*lor gazdei sau prin vase limfatice neoformate este, însă, dificil de demonstrat și studiile efectuate în acest sens nu pot încă lămuri problematica limfangiogenezei tumorale.⁴⁷ Lumenul larg, membrana bazală permeabilă a vaselor limfatice precum și compoziția limfei, similară cu cea a țesutului interstițial, facilitează, însă, pătrunderea celulelor tumorale în aceste vase și păstrarea viabilității lor.

MARKERII CELULELOR ENDOTELIALE LIMFATICE

Vasele limfatice sunt foarte greu de diferențiat de cele sanguine, folosind colorația

Hematoxilina-Eozină. Imunoreacțiile pentru *colagen IV* și *laminină* demonstrează lipsa membranei bazale și activitatea 5'-nucleotidazei poate ajuta la identificarea lor.

Markerul specific pentru endoteliul limfatic nu a fost descris încă dar există câțiva markeri imunohistochimici cu specificitate crescută pentru CEL. Articolele referitoare la activitatea și importanța lor sunt puține și prezintă concluzii controversate.

1. Receptorul 3 al factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGFR-3)

Este primul marker utilizat în studiul CEL. Familia VEGF include izotipurile VEGF -A, -B, -C, -D și E, factorul de creștere placentar (PlGF) precum și receptorii lor: Flt-1/VEGF-R1, Flk-1/VEGF-R2 și Flt-4/VEGF-R3.

În timpul embriogenezei, VEGFR-3 este exprimat în angioblaste, aorta dorsală precum și în venele cardinale și membrana alantoidă. Apoi, marchează venele și presupusul endoteliu limfatic pentru ca ulterior expresia să fie restricționată la endoteliul limfatic.²⁰ Sistemul VEGF-C,D/VEGFR-3 marchează vasele limfatice și sanguine în perioada embrionară și joacă un rol foarte important în proliferarea CEL și formarea vaselor limfatice.

VEGFR-3 nu poate fi considerat un marker specific pentru CEL deoarece marchează și celulele endoteliale sanguine din capilarele sinoviale, malformații arterio-venoase, canale venoase medulosuprarenaliene, capilare sinusoidale splenice, capilare glomerulare, vasa vasorum a aortei, venule postcapilare, vase sanguine tumorale și din țesutul de granulație, tumori vasculare, monocite, macrofage, celule tumorale tiroidiene, prostatice, din retinoblastoame și tumora Wilms precum și celule dendritice corneene.

Imunoexpresia VEGF-C și VEGFR-3 a fost observată în tumorile maligne ale diferitelor organe, în celulele tumorale dar și în cele stromale: glandă mamară, plămân, colon, stomac, esofag, tiroidă, uter, prostată, cap și gât.^{8,32,41}

VEGF-C a fost descris ca inducător al limfangiogenezei, nu și al angiogenezei, în carcinoamele mamare cu metastaze limfonodulare și pulmonare.⁴⁴ În melanoame însă, se pare că stimulează atât angio- cât și limfangiogeneza. VEGF-C induce, de asemenea, mobilizarea macrofagelor, putând avea rol în modularea imunității.²⁵ Experimental, s-a dovedit că în prezența VEGF-D tumorile cresc și prezintă vase și metastaze limfatice dar lipsa VEGF-D duce la creșterea tumorală doar pe baza angiogenezei, cu lipsa metastazelor limfatice.¹² VEGF-C,D/VEGFR-3 ar putea fi utilizați ca pîntă terapeutică în tratamentul antilimfangiogenic.

2. Receptorul hialuronic al endoteliului vaselor limfatice (LYVE-1)

Este un receptor al matricei extracelulare a mucopolizaharidului hialuronic, omolog al receptorului acidului hialuronic CD44, membru al familiei proteinelor Link care leagă hialuronanul, alături de alți receptori hialuronici implicați în migrarea leucocitară, migrarea și adeziunea celulelor epiteliale, hematopoietice și mezenchimale precum și în metastazarea tumorală.¹⁵ Este exprimat de către celulele

endoteliale sanguine în perioada fetală timpurie, ceea ce susține dezvoltarea vaselor limfatice mai degrabă prin înmugurirea venei cardinale decât din limfangioblaste (teoria centrifugă). La adult marchează CEL precum și capilarele sinusoidale hepatice și splenice, celulele Kupfer și cele din zona reticulată suprarenaliană, celulele tubulare renale, pancreatice exocrine și insulare și unele celule endoteliale vasculare pulmonare. Marchează, de asemenea, macrofagele și celulele inflamatorii.⁵

În țesuturile tumorale, marchează CEL, nu și celulele endoteliale ale vaselor sanguine, fiind cunoscut ca *cel mai specific marker al endoteliului limfatic*.¹⁵ Sensibilitatea sa este relativ mică, CEL din stroma prostatei, ovarului, testiculului, precum și vasele limfatice interstițiale și pulmonare nefiind marcate de LYVE-1. Anticorpul monoclonal anti-regiunea 297-308 a LYVE-1 prezintă, însă, sensibilitate mai mare. Marchează CEL din interstițiul pulmonar, cardiac, renal, stroma prostatică, ovariană, testiculară, precum și pe cele din piele, limbă, vezică urinară, tiroidă și pancreas. Marchează însă și sinusoidale hepatice și splenice.¹⁴ Celulele tumorale mamare precum și inflamația par să altereze expresia LYVE-1, acesta fiind un posibil motiv al rezultatelor diferite din studii diferite.⁵

3. Podoplanina

Este o mucoproteină membranară reglată de gena homeobox limfatică, exprimată de CEL din stratul bazal epidermal, podocite, osteoblaste și celule alveolare de tip I precum și de alte celule normale și tumorale cu imunofenotip limfatic.²² Marchează, de asemenea, celulele inflamatorii. Vasele limfatice mari, cu celule musculare în perete, prezintă CEL care nu exprimă podoplanina.²¹

Coexistă în țesuturi cu VEGFR-3 și este exprimată împreună cu CD31 și CD34.⁴² Deși marchează și alte celule în afara CEL, îngreunând astfel interpretarea limfangiogenezei, podoplanina este un marker utilizat cu succes în cazurile LYVE-1 negative precum și în combinație cu LYVE-1.¹⁵

Experimental, s-a observat că la șoarecii „podoplanin-knockout” se produce o hipoplazie limfatică care duce la apariția limfedemului.³⁸ Utilizând podoplanina, s-a demonstrat existența limfangiogenezei în carcinoamele scuamoase ale gâtului și capului dar și în tumori pancreatice endocrine, tumori mamare, colorectale sau ale colului uterin.²⁷

4. Prospero-related homeobox gene-1 (Prox-1)

Este un produs al genei homeobox și marchează CEL care înmuguresc din vena cardinală, celule nemarcate de podoplanină. Spre deosebire de Prox-1, podoplanina marchează sistemul vascular limfatic periferic.³⁸ Prox-1 este prezent mai ales în cord și ficat și mai puțin în rinichi, creier, pancreas, mușchi scheletici.

Dacă este introdus în celulele endoteliale sanguine, Prox-1 are capacitatea de a induce expresia genei limfoendoteliale. Activitatea sa este necesară atât pentru menținerea înmuguririi celulelor endoteliale venoase cât și pentru diferențierea fenotipică a CEL.

Este exprimat exclusiv de CEL adulte și tumorale, inclusiv în hemangioame și limfangioame, predominant nuclear dar poate marca și citoscheletul, citoplasma, aparatul Golgi și mitocondriile.²² Deși este un *marker specific pentru CEL*, expresia sa nucleară impune dificultate în interpretare.

5. D-2-40

Este un anticorp monoclonal care se leagă de o ortosialoglicoproteină de pe suprafața CEL. A fost identificat în CEL din lamina proprie a mucoasei colonului precum și în stadiile incipiente ale carcinoamelor colorectale.⁴⁵ Nu există încă o documentare amănunțită în literatură cu privire la acest anticorp.

ROLUL PROGNOSTIC AL LIMFANGIOGENEZEI

În câteva studii recente este controversată existența unei corelații între intensitatea limfangiogenezei și prognosticul nefavorabil sau, din contră, favorabil³², în diferite tumori: melanom malign, carcinom scuamocelular, carcinom mamar, carcinoame colorectale.^{30,33,46}

Prezența vaselor limfatice intratumorale este, de asemenea, controversată.³⁹ Absența lor în aria tumorală a cancerelor pulmonare sau endometriale invazive, susțin lipsa limfangiogenezei active în aria tumorală dar totodată densitatea crescută a vaselor limfatice peritumorale este folosită drept argument pentru limfangiogeneza tumorală.^{4,18} În carcinoamele tiroidiene papilare bine diferențiate și uneori în carcinoamele mamare, limfaticele au fost evidențiate și intratumorale, prezența lor părând să fie în concordanță cu extinderea metastatică limfonodulară.⁹ Unii autori consideră, însă, că vasele limfatice intratumorale sunt nefuncționale din cauza presiunii hidrostatice crescute în țesutul tumoral. Ultrastructural, ele par să fie diferite de vasele limfatice mature, fiind dezintegrate sau pline cu celule tumorale care le blochează funcționabilitatea.¹⁶

Rolul limfangiogenezei în metastazare este, de asemenea, controversat.⁸ Studiile realizate sunt puține și relativ recente.^{39,42} Experimental, la șoarece, s-a dovedit că supraexpresia VEGF-C în melanoame indică creșterea posibilității metastazării limfonodulare dar nu și a celei hematogene.³⁵ Supraexpresia VEGF-C este necesară dar nu suficientă pentru diseminarea celulelor tumorale în limfonodulii regionali.¹¹

PRINCIPII TERAPEUTICE

Descoperirea membrilor familiei VEGF și a receptorilor acestora a creat premiza posibilității introducerii unei terapii anti-angio- și limfangio-genice care să vizeze receptorii VEGFR-2 și 3. Dacă tratamentul antiangiogenic a dus la creșterea supraviețuirii, instituirea tratamentului antilimfangiogenic este încă în fază experimentală. Nu se știe încă dacă tratamentul antiangiogenic nu inhibă și limfangiogeneza.

Pentru o posibilă prevenire a metastazelor limfonodulare, tratamentul antilimfangiogenic ar trebui să fie anti-VEGF-C,D/ anti-VEGFR-3. Ar fi necesari,

probabil, receptori solubili care să anihileze direct factorii de creștere a endotelului limfatic precum și mici molecule inhibitoare ale tirozin-kinazelor asociate receptorilor.

Folosindu-se linii celulare de tumori pulmonare umane s-a observat că inhibarea VEGFR-3 poate supresa limfangiogeneza tumorală și metastazarea în limfonodulii regionali dar nu și metastazarea pulmonară.

Experimental, s-a încercat inhibarea limfangiogenezei și în ultimii ani (2005-2007) au apărut câteva studii care se referă la *Rapamicină (mTOR)* și *derivații ei (p38, JNK, MEK1/2)*, ca posibili inhibitori, deocamdată în stadiu experimental.²⁴ Aceștia inhibă atât VEGF-C cât și VEGF-A, prezentând un efect anti-angio-limfangio-genic.²⁶ În același timp, Rapamicina inhibă metastazarea prin potențarea activității *erlotinibului*, ambele inhibând calea fosfatidilinozitol 3'-kinază (PI3K)-fosfoinozitol-dependent de kinaza 1-Akt-mTOR, cale reglată de receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR), prezent în majoritatea tumorilor maligne.³

Rapamicina, într-o concentrație mică, de doar 1-5 ng/ml, are și un important rol în imunitate și în respingerea grefei în transplantul renal, împiedicând limfangiogeneza regenerativă.¹³

CONCLUZII

Deși mecanismele limfangiogenezei nu sunt cunoscute pe deplin, este știut faptul că majoritatea tumorilor metastazează pe cale limfatică și metastazele limfonodulare sunt un indicator al prognosticului nefavorabil. Împiedicarea medicamentoasă a acestei metastazări ar putea duce la o creștere însemnată a supraviețuirii și calității vieții pacienților cu afecțiuni tumorale. Instituirea unui astfel de tratament, în combinație cu cel antiangiogenic, în cazuri bine selectate pe criterii histologice, clinice și imunohistochimice, ar putea crește raportul cost-eficiență în managementul oncologic.

Pentru atingerea acestor scopuri, însă, sunt necesare studii experimentale precum și studii imunohistochimice și de biologie moleculară care să elucideze dacă există într-adevăr limfangiogeneza, cum se produce ea și dacă poate fi inhibată. Sunt necesare loturi mari de pacienți și costuri însemnate dar problema limfangiogenezei tumorale rămâne de actualitate și deschide noi perspective în înțelegerea comportamentului diferitelor tumori maligne.

Din experiența proprie, amintim demararea studiilor referitoare la limfangiogeneza carcinoamelor colorectale, în care am observat corelarea intensității markerilor imunohistochimici VEGF-R3, VEGF-C și podoplanină cu invazia sanguină și în vasele limfatice, precum și cu metastazele limfonodulare și intensitatea angiogenezei evidențiată cu anticorpii anti-CD31, CD105, VEGF-A și VEGF-R2, mai ales în cazurile în care invazia tumorală parietală a fost profundă. Aceste constatări încurajează aprofundarea studiilor referitoare

la limfangiogeneza, în scopul introducerii tratamentului antilimfangiogenic în trialuri clinice, în beneficiul pacienților.

BIBLIOGRAFIE

- AL-RAWI MA, WATKINS G, MANSEL RE et al - *Interleukin 7 upregulates vascular endothelial growth factor D in breast cancer cells and induces lymphangiogenesis in vivo*, Br J Surg, 2005, 92:305-310.
- BREITENEDER-GELEFF S, MATSUI K, SOLEIMAN A - *Podoplanin, novel 43-kd membrane protein of glomerular epithelial cells, is down-regulated in puromycin nephrosis*, Am J Pathol, 1997, 151:141-152.
- BUCK E, EYZAGUIRRE A, BROWN E et al - *Rapamycin synergizes with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib in non-small-cell-lung, pancreatic, colon, and breast tumors*, Mol Cancer Ther, 2006, 5:2676-2684.
- CAO Y - *Emerging mechanism of tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis*, Nat Rev Cancer, 2005, 5:735-743.
- CARREIRA CM, NASSER SM, DI TOMASO - *LYVE-1 is not restricted to lymph vessels: Expression in normal liver sinusoid and down regulation in human liver cancer and cirrhosis*, Cancer Res, 2000, 61:8079-8084.
- CURSIEFFEN C, CHEN L, BORGES LP et al - *VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment*, J Clin Invest, 2004, 113:1040-1050.
- DETMAR M, HIRAKAWA S - *The formation of lymphatic vessels and its importance in the setting of malignancy*, J Exp Med, 2002, 196:713-718.
- DUFF SE, JEZIORSKA M, KUMAR S et al - *Lymphatic vessel density, microvessel density and lymphangiogenic factor expression in colorectal cancer*, Col Dis, 2007, 43:1-8.
- HALL FT, FREEMAN JL, ASA SL - *Intratympanic lymphatics and lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129:716-719.
- HE L, PAPOUSTI M, HUNG R - *Three different fates of cells migrating from somites in the limb bud*, Anat Embryol, 2003, 207:29-34.
- HE Y, KOZAKI K, KARPANEN T et al - *Suppression of Tumor Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis by Blocking Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3 Signaling*, J Natl Cancer Inst, 2002, 94:819-825.
- HIRAI M, NAKAGAWARA A, OOSAKI T et al - *Expression of vascular endothelial growth factors (VEGF-A/VEGF-1 and VEGF-C/VEGF-2) in postmenopausal uterine endometrial carcinoma*, Gynecol Oncol, 2001, 80:181-188.
- HUBBER S, BRUNS CJ, SCHMID G et al - *Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis*, Kidney Int, 2007, 71:771-777.
- IZVERNARIU DA - *Bazele structurale și moleculare ale limfangiogenezei normale și patologice*, în: Raica M. Manualul Cursului Postuniversitar Celula endotelială și angiogeneza tumorală. Timișoara, 2007, 144-162.
- JACKSON DG - *Biology of the lymphatic trafficking and lymphangiogenesis*, APMIS, 2004, 112: 526-538.
- JAIN RK, FENTON BT - *Intratympanic lymphatic vessels: a case of mistaken identity or malfunction?*, J Natl Cancer Inst, 2002, 94:417-421.
- JELTSCH MM, KARPANEN A, LUKOV V et al - *Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice*, Science, 1997, 276:1423-1425.
- Ji RC - *Lymphatic endothelial cells, tumor lymphangiogenesis and metastasis. New insights into intratumoral and peritumoral lymphatics*, Cancer Metastasis Rev, 2006, 25:677-694.
- JUNG I, GURZU S, MEZEI T et al - *The role and prognostic value of angiogenesis in Rheumatoid Arthritis*, in Vol: 4th National Symposium of Pathology, 2007, 60, Ed Univ „Carol Davila”, Bucuresti, ISBN 978-973-708-273-2.
- KARPANEN A, KORHONEN J, MUSTONEN T - *Expression of the fms-like tyrosine kinase restricted to lymphatic endothelium during development*, Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92:3566-3570.
- KAISERLING E, KROBER S, GELEFF S - *Lymphatic vessels in the colonic mucosa in ulcerative colitis*, Lymphology, 2003, 36:52-61.
- KATO S, SHIMODA H, Ji RC et al - *Lymphangiogenesis and expression of specific molecules as lymphatic endothelial cell markers*, Anat Sci Int, 2006, 81:71-83.
- KATSUTA M, MIYASHITA M, MAKINO H - *Correlation of hypoxia inducible factor-1 α with lymphatic metastasis via vascular endothelial growth factor-C in human esophageal cancer*, Exp Mol Pathol, 2005, 78:123-130.
- KERJASCHKI D - *How to control lymphangiogenesis: a novel role for rapamycin*, Kidney Int, 2007, 71:717-719.
- KINOSHITA J, KITAMURA K, KABASHIMA A et al - *Clinical significance of vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) in breast cancer*, Br Cancer Res Treat, 2001, 66:159-164.
- KOBAYASHI S, KISHIMOTO T, KAMATA S et al - *Rapamycin, a specific inhibitor of the mammalian target of rapamycin, suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis*, Cancer Sci, 2007, 98:726-733.
- KYZAS P, GELEFF S, BATISTATOU A - *Evidence for lymphangiogenesis and its prognostic implications in head and neck squamous cell carcinoma*, J Pathol, 2005, 206:170-177.
- LIANG P, NAKADA I, HONG JW et al - *Prognostic significance of immunohistochemically detected blood and lymphatic vessel invasion in colorectal carcinoma: its impact on prognosis*, Ann Surg Oncol, 2007, 14:470-4.
- MANDRIOTA S, JUSSILA L, JELTSCH M - *Vascular endothelial growth factor-C mediated lymphangiogenesis promotes tumor metastasis*, EMBO J, 2001, 20:672-82.
- MATSUMOTO K, NAKAYAMA Y, INOUE Y et al - *Lymphatic microvessel density is an independent prognostic factor in colorectal cancer*, Dis Colon Rectum, 2007, 50(3):308-14.
- MATSUO M, YAMADA S, KOIZUMI K et al - *Tumor-derived fibroblast growth factor-2 exerts lymphangiogenic effects through Akt/mTOR/p70S6 kinase pathway in rat lymphatic endothelial cells*, Eur J Cancer, 2007.
- MAULA SM, LUUKKAA M, GRENMAN R - *Intratympanic lymphatics are essential for the metastatic spread and prognosis in squamous cell carcinomas of the head and neck region*, Cancer Res, 2003, 63: 1920-1926.
- NAKAMURA Y, YASUOKA H, TSUJIMOTO M - *Lymph vessel density correlates with nodal status, VEGF-C expression and prognosis in breast cancer*, Breast Cancer Res Treat, 2005, 91:125-132.
- PAAVONEN K, PUOLAKKAINEN P, JUSSILA L et al - *Vascular endothelial growth factor receptor-3 in lymphangiogenesis in wound healing*, Am J Pathol, 2000, 156: 1499-1504.
- PADERA TP, KADAMBI A, DI TOMASO E - *Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics*, Science, 2002, 296: 1883-1886.
- RAICA M, IZVERNARIU D, CIMPEAN AM - *Limfangiogeneza normală și tumorală*, Jurnalul Român de Patologie, 2005, 8(1-2): 20-43.
- SABIN FR - *On the origin of the lymphatic system from the veins, and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig*, Am J Anat, 1902, 1:367-389.
- SCHACHT V, RAMIRZ MI, HONG Y-K - *Tl α podoplanin deficiency disrupts normal lymphatic vasculature formation and causes lymphedema*, EMBO J, 2003, 22:3546-3556.
- SCHOPPMANN SF, FENZL A, LAENGLE E - *Surgical oncology: impact of lymphangiogenesis for metastasis formation*, Eur Surg, 2005, 37: 153-158.
- SHIMODA H, TAKAHASHI Y, KATO S - *Regrowth of lymphatic vessels following transection of the muscle coat in the rat small intestine*, Cell Tissue Res, 2004, 316: 325-338.

41. SKOBE M, DETMAR M - *Structure, function, and molecular control of the skin lymphatic system*, J Invest Dermatol Symp Proc, 2000, 5: 14-9.
42. STACKER SA, FARNSWORTH RH, KARNEZIS T et al - *Molecular pathways for lymphangiogenesis and their role in human disease*, Novartis Found Symp, 2007, 281: 38-43.
43. TAN Y - *Basic fibroblast growth factor-mediated lymphangiogenesis of lymphatic endothelial cells isolated from dog thoracic ducts: Effect of heparin*, Jpn J Physiol, 1998, 48: 133-141.
44. TANG RF, ITAKURA J, AIKAWA T et al - *Overexpression of lymphangiogenic growth factor VEGF-C in human pancreatic cancer*, Pancreas, 2001, 22: 285-292.
45. WALGENBACH-BRUENAGEL G, TOLBA RH, VARNAI AD et al - *Detection of lymphatic invasion in early stage primary colorectal cancer with monoclonal antibody D2-40*, Eur Surg Res, 2006, 38: 438-444.
46. WIGLE JT, OLIVER G - *Prox-1 function is required for the development of the murine lymphatic system*, Cell, 1999, 98: 769-778.
47. WILLIAMS SMC, LEEK RD, ROBSON AM et al - *Absence of lymphangiogenesis and intratumoral lymph vessels in human metastatic breast cancer*, J Pathol, 2003, 200: 195-206.
48. WOBSTER M, SIEDEL C, SCHRAMA D - *Expression pattern of the lymphatic and vascular markers VEGFR3 and CD31 does not predict regional lymph node metastasis in cutaneous melanoma*, Arch Dermatol Res, 2006, 297: 352-357.



Utilitatea examenului imunohistochimic în diagnosticul morfologic al adenocarcinomului de prostată

Andrada Loghin, Angela Borda

În majoritatea cazurilor diagnosticul adenocarcinomului de prostată este facil în colorația uzuală cu hematoxilină-eozină. Există însă situații particulare, cum ar fi materialul puncției biopsie prostatice, unde, datorită cantității reduse de țesut, nu există criterii morfologice suficiente pentru susținerea diagnosticului de benigneitate sau malignitate. În aceste cazuri este necesar să recurgem la examinări complementare cum ar fi examenele imunohistochimice. Imunohistochimia este necesară în două situații: pentru confirmarea diagnosticului de adenocarcinom de prostată în cazul unor focare lezionale mici, unde acesta se poate confunda cu proliferările benigne de glande mici ce imită cancerul, precum și pentru stabilirea originii prostatice a unor adenocarcinoame slab diferențiate.

Am descris avantajele și dezavantajele celor mai utilizați markeri imunohistochimici folosiți în patologia prostatică, inclusiv cei mai recent descoperiți, ca p63 și AMACR (P504S), precum și markerii de diferențiere prostatică PSA și PAP.

Deși utilizarea acestor examinări aduce mari beneficii în diagnosticul adenocarcinomului de prostată, examenul imunohistochimic trebuie întotdeauna interpretat ținându-se seama de aspectul morfologic și datele clinice ale bolnavului.

Cuvinte cheie: adenocarcinom de prostată, puncție biopsie prostatică, imunohistochimie

The diagnosis of prostate carcinoma on standard stained specimens (hematoxylin-eosin) is easy in most cases. There are nevertheless same particular situations, such as bioptic material, wherein there aren't enough morphologic criteria to sustain the diagnosis of benign or malignant tumour, due to the presence of insufficient tissue material.

In these cases it is necessary to perform complementary examinations such as immunohistochemistry. Immunohistochemistry is necessary in two situations: to confirm the diagnosis of prostate cancer in small lesional foci, where it can be mistaken for small glandular proliferation that mimic cancer, and to establish the prostatic origin of certain poorly differentiated carcinomas.

We describe the advantages and disadvantages of the most frequently used immunohistochemical markers in prostate pathology, including the most recently described, such as p63 and AMACR (P504S) and also two markers of prostatic differentiation, PSA and PAP.

Although the use of these markers greatly improves the diagnosis of prostate carcinoma, the immunohistochemical reactions always have to be interpreted by also taking into account the morphological aspect of the tumour and the clinical data of the patient.

Key words: prostate carcinoma, prostate biopsy, immunohistochemistry

Adenocarcinomul de prostată (ADKP) este cel mai frecvent cancer la bărbați, și a doua cauză de mortalitate prin cancer după cel bronhopulmonar. Apare la bărbații în vârstă, frecvent după 65 de ani și rar înainte de 50 ani. 30-40% dintre bărbații de 50 de ani au mici focare de cancer de prostată, însă numai 8% dintre aceștia vor prezenta manifestări clinice de boală. Acest lucru se datorează evoluției foarte particulare a acestui tip de cancer, cu o viteză de creștere foarte lentă, dar progresivă și continuă, cu un potențial de agresivitate care apare pe parcursul evoluției.^{2,29}

Utilizarea începând din 1987 a dozajului seric al antigenului specific de prostată (Prostatic Specific Antigen – PSA), chiar dacă este nespecific, are o mare

valoare pentru detectarea cancerului prostatic în timp util. Biopsiile prostatice vor furniza apoi dovada histologică, singura dovadă de certitudine, deoarece imagistica (ecografia și RMN-ul endorectal) nu oferă imagini specifice bolii.

Puncția biopsie prostatică (PBP) este deci singura examinare preoperatorie care poate confirma suspiciunea clinică de ADKP. În afara faptului că este indispensabilă diagnosticului, PBP poate da informații și în legătură cu extensia tumorii și agresivitatea sa, informații care vor permite alegerea unui tratament adecvat. Biopsiile prostatice sunt propuse atât pacienților cu simptomatologie clinică, cât și pacienților asimptomatici dar cu un PSA seric ridicat, în cadrul unor protocoale de depistare.^{9,18}

Diagnosticul ADKP se stabilește pe baza unui ansamblu de caracteristici, împărțite în criterii majore și criterii minore.^{4,8,9,18,29}

Criteriile majore sunt de ordin arhitectural și citologic. Din punct de vedere arhitectural, focarul

Disciplina de Histologie Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș.

Adresă pentru corespondență: Andrada Loghin, Disciplina de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, str. Gh. Marincescu nr. 38, 540139, andradaloghin@yahoo.com

tumoral este constituit dintr-o proliferare de glande mici cu contur neregulat, care infiltrează stroma prostatei. Spre deosebire de glandele normale, glandele tumorale sunt constituite dintr-un singur strat de celule, lipsind stratul de celule bazale (Figura 1).

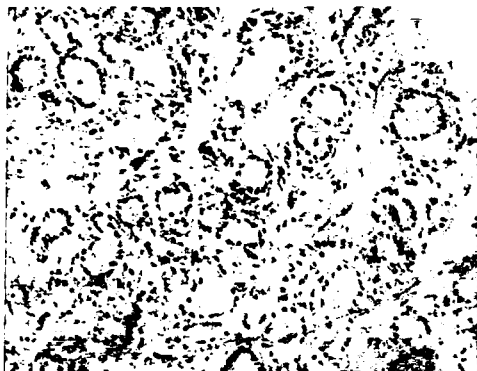


Figura 1. Glande prostatice maligne care infiltrează stroma prostatică.

Criteriile citologice sunt în principal nucleare, și trebuie apreciate în comparație cu epiteliul glandelor din vecinătate: nucleii celulelor secretorii sunt crescuți în volum și prezintă un nucleol voluminos, vizibil cu obiectivul mic (Figura 2).

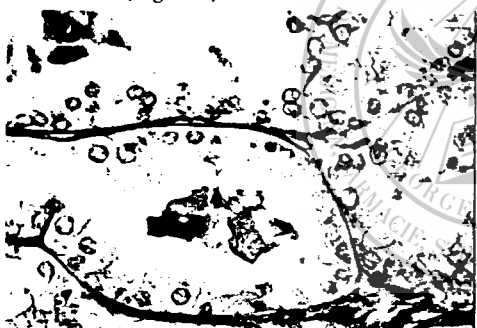


Figura 2. Glande prostatice maligne: absența celulelor bazale, nuclei măriți de volum cu nucleol proeminent.

Criteriile minore interesează natura conținutului intraluminal al glandelor tumorale, care este diferit de cel al glandelor normale: un material mucinos heterogen, eozinofil sau albăstrui în colorația hematoxilina-eozină (HE), sau cristaloizi denși, eozinofili, cu forme geometrice și extremități efilate.

În plus, există trei structuri patognomonice care permit afirmarea diagnosticului de ADKP, chiar dacă sunt observate izolat: micronodulii colageni (insule de țesut conjunctiv situate la periferia glandelor tumorale deformate, constituite din mucină extravazată și collagenizată), aspectele glomeruloide (glande tumorale care prezintă în lumen o proliferare cribriformă incompletă) și invazia perineurală (un fascicul nervos, situat la nivelul capsulei prostatice înconjurat complet de glande tumorale).

În majoritatea cazurilor diagnosticul adenocarcinomului de prostată este facil în colorația uzuală cu HE. Există însă situații particulare, cum ar fi materialul PBP, unde datorită cantității reduse de țesut nu există criterii morfologice suficiente pentru susținerea diagnosticului de benignitate sau malignitate.^{2,5}

În aceste cazuri este necesar să recurgem la examinări complementare, ca de exemplu examenele imunohistochimice. Imunohistochimia este necesară în două situații: pentru confirmarea diagnosticului de ADKP în cazul unor focare lezionale mici, unde acesta se poate confunda cu proliferările benigne de glande mici ce imită cancerul, precum și pentru stabilirea originii prostatice a unor adenocarcinoame slab diferențiate.²⁴

Pentru confirmarea diagnosticului de ADKP se folosesc două tipuri de markeri: markeri ai celulelor bazale, pentru a demonstra absența celulelor bazale din glandele prostatice tumorale și, mai nou, markeri ai celulelor secretorii transformate tumorale.

Markerii specifici pentru demonstrarea originii prostatice a tumorii, folosiți în cazul unor tumori slab diferențiate sau metastatice, în care aspectul morfologic este neconcludent, sunt PSA și PAP (Prostatic Acid Phosphatase - Fosfataza Acidă Prostatică).

1. Markerii ai celulelor bazale

Punerea în evidență a stratului de celule bazale elimină diagnosticul de cancer în numeroase proliferări microglandulare care pot fi confundate cu un ADKP, cum ar fi atrofia și adenoză, precum și în cazul neoplaziei intraepiteliale prostatice (Prostatic Intraepithelial Neoplasia - PIN). Markerii uzuali utilizați sunt citocheratina (CK) cu greutate moleculară mare 34BE12 (CK903) și CK5/6. Aceștia li s-a adăugat de curând proteina p63.

Citocheratina cu greutate moleculară mare 34BE12 (CK903) este un cocktail format din diferite citocheratine cu greutate moleculară mare, exprimată în mod foarte specific în citoplasma celulelor din stratul bazal al glandelor prostatice normale și din proliferările benigne (Figura 3).^{6,24}



Figura 3. Imunomarcaj citoplasmatic al celulelor bazale cu 34BE12 în glandele prostatice normale.

Încă de la prima utilizare a CK 34βE12 (CK903) de către Vogel și colab. în 1984, s-a demonstrat că folosirea acestui marker confirmă diagnosticul de ADKP în 58% din cazuri, clarifică diagnostice ambigue în 18% din cazuri și modifică diagnosticul în 2% din cazuri.²³

Cu toate acestea, nu toate glandele benigne se colorează uniform cu markerii celulelor bazale. De asemenea absența stratului bazal a fost raportată în 11-23% din atrofii, în 12-21% chiar din glandele prostatice benigne, inclusiv hiperplaziile de celule bazale, și în 10-90% din hiperplaziile adenomatoase atipice (adenoze).^{7,23}

În plus, unii autori au demonstrat, în mod paradoxal, o slabă pozitivitate pentru CK34βE12 într-un număr foarte mic de cazuri de ADKP (1,1%). În aceste cazuri se presupune că celulele bazale mai persistă și mai pot fi observate în fazele inițiale ale proliferării microglandulare.^{24,33}

Din acest motiv o colorație negativă pentru celulele bazale apărută într-un mic focar de glande atipice nu este suficientă pentru confirmarea diagnosticului de ADKP. Pentru aceasta, rezultatele reacțiilor imunohistochimice trebuie totdeauna corelate cu aspectele morfologice și eventual clinice.^{15,24}

Citocheratina 5/6 este un alt marker foarte specific și sensibil al celulelor bazale. CK 5/6 este ca și CK 34βE12 tot un marker citoplasmatic, exprimată în mod normal de epitelile complexe, celulele mezoteliale și ale mezoteliomului malign, precum și de carcinoamele pancreatice și mamare.¹ Acest anticorp este pozitiv în celulele bazale prostatice, dar nu și în celulele tumorale sau în cele din PIN, indiferent de timpul de fixare și de fixatorul utilizat. CK 5/6 nu necesită restaurare antigenică și prezintă o sensibilitate de 97-100% și o specificitate de 62%, mai mare decât specificitatea de 40% a CK 34βE12.³⁰

Proteina p63. Recent a fost descris un nou marker al celulelor bazale, proteina p63, omolog al genei

supresoare p53, care pare să joace un rol critic ca regulator de creștere și de dezvoltare epitelială. Spre deosebire de ceilalți doi markeri amintiți, p63 este un marker nuclear, care este exprimat la nivelul celulelor bazale în 100% din cazuri și care pare mai sensibil decât CK 34βE12 și CK5/6²⁵ (Figura 4).

Signoretti și colab.²⁷ au individualizat pentru prima dată o izoformă de p63 în celulele bazale prostatice, și au arătat rolul crucial pe care p63 îl joacă în dezvoltarea prostatei. Ulterior, numeroși autori au arătat că p63 este exprimată de celulele bazale din glandele prostatice normale, în timp ce marea majoritate a glandelor prostatice maligne (89-94%) nu îl exprimă, validând astfel utilizarea p63 pentru facilitarea diagnosticului patologic.

Utilitatea acestui marker nuclear se demonstrează în special în diagnosticul focarelor de proliferări microglandulare atipice (Atypical Small Acinar Proliferation - ASAP) pe PBP.^{20,26} Acest termen reunește numeroase leziuni, care au în comun faptul că sunt formate din câteva glande mici, atipice, care însă nu îndeplinesc toate criteriile morfologice pentru afirmarea diagnosticului de ADKP.

Avantajul major al p63 este faptul că este un marker nuclear, reacțiile fiind mult mai ușor de interpretat atunci când trebuie să diferențiem, de exemplu, un adenocarcinom atrofice de o atrofie prostatică.¹⁶ În aceste cazuri, citoplasma celulelor bazale este foarte redusă, greu vizibilă chiar în IHC, atunci când se utilizează markerii citoplasmatici. Prin urmare, punerea în evidență a stratului de celule bazale se face mult mai ușor prin marcarea nucleilor.

2. Marcheri ai celulelor neoplazice

Deși până la ora actuală se utilizează cel puțin trei marcaje pentru celulele bazale (CK34βE12, CK5/6, p63), toți sunt „markeri negativi”, cu alte cuvinte când marcajul este prezent, diagnosticul de cancer este eliminat. În plus, nici unul dintre acești markeri nu este 100% sensibil în detectarea celulelor bazale, iar unele cazuri de ADKP pot prezenta o pozitivitate focală pentru CK34βE12 și p63. Acesta este motivul pentru care s-a încercat identificarea unor imunomarcaje care să coloreze specific celulele tumorale. Un asemenea marker s-a dovedit a fi α-Methylacyl Coenzyme A Racemase (AMACR), sau P504S, marker citoplasmatic al celulelor tumorale prostatice.

P504S (AMACR) este o enzimă care intră în componența peroxizomilor și a mitocondriilor.³² Este puternic exprimată în celulele normale hepatice și renale, și este supraexprimată în multe tumori precum carcinoamele de colon și mamare, carcinoamele papilare cu celule clare renale și în melanomul malign.⁷ În cazul prostatei, analiza Western blot a demonstrat o expresie a P504S de 36 de ori mai mare în ADKP comparativ cu țesutul prostatic benign.¹⁹

P504S este deci un marker al celulelor neoplazice și preneoplazice (PIN), dar nu și al celulelor secretorii normale sau din leziunile prostatice benigne.



Figura 4. Imunomarcaj nuclear al celulelor bazale cu p63 în glandele prostatice normale

Marcajul este în general intens, intracitoplasmatic, granular, detectabil ușor cu obiectivul mic. Frecvent este apical, uneori circumferențial sau difuz (Figura 5).^{3,12,21}



Figura 5. Celule tumorale P504S pozitive (marcaj citoplasmatic).

Entuziasmul inițial al descoperirii unui astfel de marcaj pozitiv pentru celulele tumorale prostatice a fost moderat de studiile ulterioare, care au încercat să valideze această metodă. Rezultatele au fost destul de controversate.

Astfel, Jiang și colab.²⁰, într-un studiu multicentric au evidențiat o pozitivitate puternică a P504S în 97% din ADKP, cu o sensibilitate care variază de la 96 la 100% în cele cinci centre participante. Alți autori au demonstrat că anumite forme de ADKP exprimă mai slab P504S: Zhou și colab. au arătat o pozitivitate de doar 70-77% în ADKP pseudohiperplazic²⁶, iar Farinola și Epstein au arătat că numai 70% dintre ADKP atrofici exprimă P504S.¹⁴ În ceea ce privește leziunile preneoplazice (PIN), P504S este exprimat în 40-80% din cazuri.^{10,31,35}

Pe de altă parte, s-a demonstrat că P504S este exprimat slab și focal chiar în unele leziuni benigne, fiind pozitiv și în 18-30% din cazurile de adenoză^{13,34} și în 8-29% din cazuri în glande benigne.²²

După cum s-a văzut mai sus, din punct de vedere diagnostic, doar pozitivitatea acestui singur marker nu semnifică un diagnostic cert de malignitate, tocmai datorită faptului că pozitivitatea focală a P504S apare și în leziuni prostatice benigne. Pe de altă parte, am arătat că nici unul dintre markerii celulelor bazale nu este 100% sensibil în detectarea celulelor bazale și, în plus, unele cazuri de ADKP pot prezenta o pozitivitate focală pentru CK34βE12 și p63.

Dublul marcaj p63-P504S (cocktail). În consecință, unii autori au încercat ameliorarea diagnosticului ADKP prin cuplarea unui marker pozitiv și al unui marker negativ. Astfel, s-a demonstrat că absența demonstrată a marcajului

celulelor bazale (cu CK34βE12, CK5/6, sau p63) cuplată cu pozitivitatea P504S ar putea fi un indicator mult mai sensibil și mai specific al malignității.

Din aceste considerente, pentru a crește sensibilitatea și specificitatea diagnosticului de ADKP, s-a încercat recent cuplarea celor doi markeri, p63, ca marker nuclear, și P504S, ca marker citoplasmatic. Utilizarea celor doi anticorpi, unul (P504S) ca marker pozitiv și celălalt (p63) ca marker negativ pentru ADKP, permite scăderea riscului de rezultate fals negative și clasarea corectă a mai mult de 80% dintre focarele considerate inițial atipice.^{7,10,14}

Acest dublu marcaj se citește astfel (Figura 6):

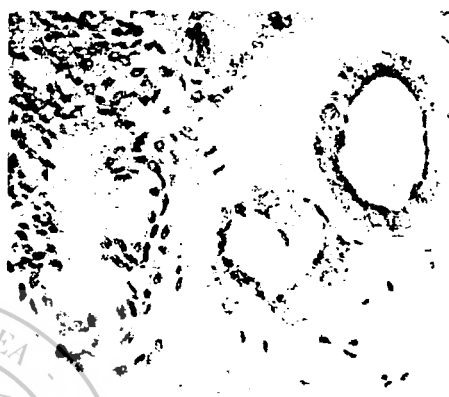


Figura 6. Dublu imunomarcaj: p63 + în glandele normale, P504S + în glandele tumorale

- glande normale: p63 (nuclear) pozitiv – P504S (citoplasmatic) negativ
- glande tumorale: p63 (nuclear) negativ – P504S (citoplasmatic) pozitiv

Utilizarea acestui cocktail este indicată mai ales pe PBP, în două situații: în cazul unui focar de ADKP aflat în vecinătatea unor leziuni de neoplazie intraepitelială prostatică de grad înalt, sau în cazul unui focar mic de ADKP, format doar din câteva glande tumorale. Datorită dimensiunii mici a focarului tumoral, uneori se poate efectua doar o singură secțiune suplimentară în vederea efectuării examenului imunohistochimic, înainte ca focarul lezional să iasă din planul de secțiune. Efectuarea unui singur imunomarcaj, fie cu p63, fie cu AMACR, ar putea să nu clarifice diagnosticul în aceste cazuri.¹⁴ Prin urmare, folosirea unui cocktail compus din acești doi anticorpi poate fi de ajutor în stabilirea diagnosticului histopatologic corect.

3. Markerii de diferențiere prostatică PSA și PAP

Pe lângă stabilirea diagnosticului de ADKP, imunohistochimia ajută la recunoașterea originii prostatice a unui carcinom metastatic. Identificarea unei metastaze ca având punct de plecare prostatic este deosebit de importantă pentru practică, deoarece aceste tumori răspund în general bine la hormonoterapie și se

asociază cu o rată de supraviețuire mai mare decât a altor tumori metastatice.²⁴

Antigenul specific de prostată (PSA) și fosfataza acidă prostatică (PAP) sunt secrete de celulele epiteliale ale acinilor și canalelor prostatice și excretate în lichidul seminal și în sânge. Toate carcinoamele prostatice exprimă PSA și PAP (Figura 7), cu o pozitivitate mai slabă în cazul carcinoamelor slab diferențiate decât în cele bine diferențiate. În aceste condiții, imunomarcarea cu anticorpii anti-PSA nu este utilă în afirmarea diagnosticului de malignitate pe eșantioane de țesut prostatic. El este însă deosebit de util în diagnosticul metastazelor de ADKP, indiferent de localizare.

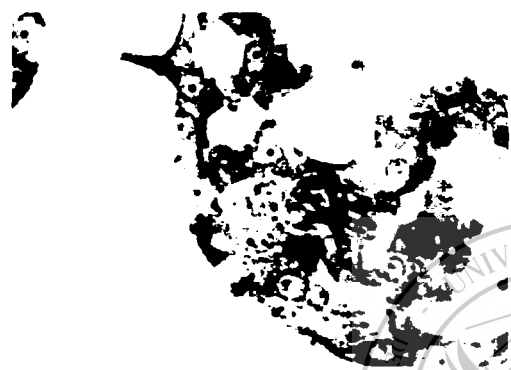


Figura 7. ADKP mucinos; PSA + în celulele tumorale

Anticorpii anti-PSA are o mai bună specificitate decât anticorpii anti-PAP: rămâne detectabil indiferent de materialul utilizat (material congelat, inclus în parafină, sau preparat citologic) și nu necesită tehnici de restaurare antigenică, chiar după un interval de fixare de câțiva ani. În plus, imunoreactivitatea sa este păstrată și după decalcificare.

Acești markeri nu au interes diagnostic decât în două situații particulare. În primul rând, în cazul unor tumori slab diferențiate dezvoltate în regiunea cervico-prostatică, pentru care se poate evoca atât originea urotelială cât și cea prostatică. Pozitivitatea câtorva celule tumorale cu anticorpi anti-PSA sau anti-PAP permite confirmarea originii prostatice a tumorii.

Anticorpii anti-PSA sau anti-PAP mai pot fi utilizați cu succes în tumorile metastatice, atunci când aspectul morfologic sugerează un cancer prostatic, dar nu sunt îndeplinite toate criteriile pentru afirmarea certă a acestui diagnostic. Și în acest caz, pozitivitatea celulelor tumorale pentru anticorpi anti-PSA confirmă originea primară în prostată.

Cu toată utilitatea lor, în practică interpretarea imunomarcajelor nu este întotdeauna ușoară. Există situații în care acești doi anticorpi pot fi negativi²⁵ sau pot fi exprimați și în alte țesuturi, cum ar fi de exemplu carcinomul mamar sau tumorile glandelor salivare.^{11,17}

În concluzie, așa cum am arătat mai sus, în ultimii ani au fost înregistrate progrese remarcabile în

diagnosticul imunohistochimic al cancerului de prostată prin introducerea unor markeri noi ca p63 și AMACR, și prin utilizarea în mod curent a PSA și PAP pentru stabilirea originii prostatice a carcinoamelor slab diferențiate.

Cu toate acestea, examenul imunohistochimic nu este suveran, el trebuind interpretat cu precauție, întotdeauna în corelație cu aspectul morfologic al leziunii și cu datele clinice ale bolnavului.

BIBLIOGRAFIE

1. ABRAHAMS NA, ORMSBY AH, BRAINARD J - *Validation of cytokeratin 5/6 as an effective substitute for keratin 903 in the differentiation of benign from malignant glands in prostate needle biopsies*, *Histopathology* 2002, 41: 35-41.
2. AMIN M, BOCCON-GIBOD L, EGEVAD L ET AL - *Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens*, *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Supplement*, 2005, 216: 20-33.
3. BEACH R, GOWN AM, DE PERALTA-VENTURINA MN ET AL - *Immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 378 18-gauge needle biopsies*, *Am J Surg Pathol* 2002, 26: 1588-96.
4. BERGER N, BORDA A, LOGHIN A, ET AL - *Tumorile prostatei* in Angela Borda, Nicole Berger, Annick Vieillefond (eds) : *Ghid de diagnostic în patologia urologică*, University Press, Târgu Mureș, 2006, 143-185.
5. BERGER N, BORDA A - *Diagnostic problems in prostatic pathology: microglandular lesions and intraductal epithelial proliferations*, *Arch Anat Cytol Pathol* 1996, 44(4):141-59.
6. BERNEY DM, VARMA M, JASANI B ET AL - *Which basal cell marker? A survey of prostatic basal cell markers used in the UK*, *J Pathol* 2005, 25 (suppl): 14.
7. CHU PG, WEISS LM - *Keratin expression in human tissues and neoplasms*, *Histopathology* 2002, 40: 403-439.
8. EBLE JN, SAUTER G, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (EDS): *Tumours of the prostate in World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press, Lyon 2004, 159-214.
9. EPSTEIN JI - *Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy*, *Mod Pathol* 2004, 17: 307-315.
10. EVANS AJ - *Alpha-methylacyl CoA racemase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies*, *J Clin Pathol* 2003, 56: 892-897.
11. FAN CY, WANG J, BARNES EL - *Expression of androgen receptor and prostatic specific markers in salivary duct carcinoma: an immunohistochemical analysis of 13 cases and review of the literature*, *Am J Surg Pathol* 2000, 24: 579-586.
12. FARINOLA MA, EPSTEIN JI - *Utility of immunohistochemistry for alpha-methylacyl-CoA racemase in distinguishing atrophic prostate cancer from benign atrophy*, *Hum Pathol* 2004, 35: 1272-1278.
13. GUPTA N, DE PERALTA-VENTURINA M, GOWN AM ET AL - *P504S antibody expression in putative precursor lesions of prostate carcinoma - high grade intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia*, *Mod Pathol* 2003, 16: 152 A.
14. HAMEED O, SUBLETT J, HUMPHREY PA - *A comparison of p63, AMACR and a cocktail comprising of both, in the diagnosis of prostatic carcinoma*, *Mod Pathol* 2004, 17: 156.
15. HELPAF B, KOLLERMAN J, OEHLER U - *Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferation in needle biopsies of the prostate by the use of immunohistochemistry*, *J Pathol* 2001, 193: 350-353.
16. HERAWI M, PARWANI AV, IRIE J ET AL - *Small glandular*

- proliferation on needle biopsies. Most common benign mimickers of prostatic adenocarcinoma sent in for expert second opinion, *Am J Surg Pathol* 2005, 29: 874-880.
17. HOWARTH DJ, ARONSON IB, DIAMANDIS EP - Immunohistochemical localization of prostate-specific antigen in benign and malignant breast tissue, *Br J Cancer* 1997, 75: 1646-1651.
 18. HUMPHREY PA - Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue, *J Clin Pathol* 2007, 60: 35-42.
 19. JIANG Z, WU CL, WODA BA ET AL - PS04S/alpha-methylacyl-CoA racemase: a useful marker for diagnosis of small foci of prostatic carcinoma on needle biopsy, *Am J Surg Pathol* 2002, 26: 1169-1174.
 20. JIANG Z, WU CL, WODA BA ET AL - Alpha-methylacyl-CoA racemase: a multi-institutional study of a new prostate cancer marker, *Histopathology* 2004, 45: 218-225.
 21. LUO J, ZHA S, GAGE WR ET AL - Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer, *Cancer Res* 2002, 62: 2220-2226.
 22. MOLINIE V, FROMONT G, SIBONY M ET AL - Diagnostic utility of a p63/ alpha-methylacyl-CoA racemase (pS04S) cocktail in atypical foci in the prostate, *Mod Pathol* 2004, 17: 1180-1190.
 23. MOLINIE V, HERVE JM, LUGAGNE PM ET AL - Diagnostic utility of a p63/ α -methyl coenzymeA racemase (pS04S) cocktail in ambiguous lesions of the prostate upon needle biopsy, *BJU Int* 2006, 97: 1109-1115.
 24. OLIAI BR, KAHANE H, EPSTEIN JI - Can basal cells be seen in adenocarcinoma of the prostate? An immunohistochemical study using high molecular weight cytokeratin (clone 34betaE12) antibody, *Am J Surg Pathol* 2002, 26: 1151-1160.
 25. PARSONS JK, GAGE WR, NELSON WG ET AL - p63 protein expression is rare in prostate adenocarcinoma: implications for cancer diagnosis and carcinogenesis, *Urology* 2001, 58: 619-624.
 26. SHAH RB, ZHOU M, LE BLANC M ET AL - Comparison of basal cell-specific markers, 34 β E12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer, *Am J Surg Pathol* 2002, 26: 1161-1168.
 27. SIGNORETTI S, WALTREGNI D, DILKS J ET AL - p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development, *Am J Pathol* 2000, 157: 1769-1775.
 28. VARMA M & JASANI B - Diagnostic utility of immunohistochemistry in morphologically difficult prostate cancer: review of current literature, *Histopathology* 2005, 47: 1-16.
 29. VIEILLEFOND A, SIBONY M, MOLINIE V, CAMPARO P - Pathologie tumorale de la prostate, Elsevier 2004.
 30. WEINSTEIN MH, SIGNORETTI S, LODA M - Diagnostic utility of immunohistochemical staining for p63, a sensitive marker of prostatic basal cells, *Mod Pathol* 2002, 15: 1302-1308.
 31. WU CL, YANG XJ, TRETIKOVA M ET AL - Analysis of alpha-methylacyl-CoA racemase (PS04S) expression in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, *Hum Pathol* 2004, 35: 1008-1013.
 32. XU J, STOLK JA, ZHANG X ET AL - Identification of differentially expressed genes in human prostate cancer using subtraction and microarray, *Cancer Res* 2000, 60: 1677-1682.
 33. YANG XJ, LECKSELL K, GAUDIN P ET AL - Rare expression of high-molecular-weight cytokeratin in adenocarcinoma of the prostate gland: a study of 100 cases of metastatic and locally advanced prostate cancer, *Am J Surg Pathol* 1999, 23: 147-152.
 34. YANG XJ, WU CL, WODA BA ET AL - Expression of alpha-methyl-acyl-CoA racemase (PS04S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate, *Am J Surg Pathol* 2002, 26: 921-925.
 35. ZHOU M, CHINNAIYAN AM, KLEER CG ET AL - Alpha-methylacyl-CoA racemase: a novel tumour marker overexpressed in several human cancers and their precursor lesions, *Am J Surg Pathol* 2002, 26: 926-931.
 36. ZHOU M, JIANG Z, EPSTEIN JI - Expression and diagnostic utility of alpha-methylacyl-CoA-racemase (PS04S) in foamy gland and pseudohyperplastic prostate cancer, *Am J Surg Pathol* 2003, 27: 772-778.

Cerintele redactării unei lucrări științifice medicale

Monica Sabău

O lucrare științifică (articol original) reprezintă finalitatea unei cercetări științifice, fiind o dare de seamă despre munca efectuată.

Structura unei lucrări rezultă din logica științifică și este de tip IMRAD cuprinzând capitolele: Introducere, Material și metode, Rezultate și Discuții.

Introducerea trebuie să redea importanța studiului motivând pentru ce acesta a fost făcut; Material și metode cuprinde expunerea materialului de studiu și a metodelor folosite; capitolul Rezultate include prezentarea obiectivă și precisă a ceea ce s-a obținut în cercetare; Discuțiile au scopul de a interpreta lucrarea redând ceea ce gândim despre lucrarea noastră.

Sunt de asemenea integrate în lucrare și capitolele Concluzii, strict legate de lucrare și Bibliografia care justifică orice fapt enunțat.

Cuvinte cheie: lucrare științifică, redactare

Un ouvrage scientifique (article original) représente la finalité d'une recherche scientifique, un compte rendu sur le travail effectué. La structure d'un ouvrage résulte de la logique scientifique et elle est de type IMRAD renfermant les chapitres: Introduction, Matériel et méthodes, Résultats et Discussions.

L'introduction doit rendre l'importance de l'étude, et la raison pour laquelle celle-ci a été réalisée.

Le matériel et méthodes comprennent l'exposé du matériel de l'étude et des méthodes employées; Le chapitre, Résultats, comprend la présentation objective et précise de ce qu'on a obtenu pendant la recherche; Les Discussions ont le but d'interpréter l'ouvrage en démontrant ce qu'on pense sur le travail. Dans l'ouvrage il y a aussi les chapitres: Conclusions, concernant le travail effectif et Bibliographie qui justifie tout fait énoncé.

Mots clés: ouvrage scientifique, rédaction.

Patologia umană atât de diversificată ca urmare a mutațiilor profunde apărute în societatea umană din ultimele decenii, a impus schimbarea de paradigmă a practicii medicale.

Bazele noii paradigme, înlocuirea practicilor depășite cu metode și practici noi, rezidă în integrarea evidențelor medicale relevante obținute prin studii clinice, în practica cotidiană a medicului generalist și specialist.

S-a conturat astfel, medicina bazată pe dovezi, care oferă mijloace pentru exploatarea științifică a datelor, pentru dezvoltarea unor noi strategii de practică medicală, pentru selectarea priorităților de cercetare medicală.

Apariția a numeroși factori de agresiune asupra sănătății populaționale, factori de mediu ambiental, comportamentali, de stil de viață și eventuala relație între aceștia și diverse boli sau existența unor inadvertențe între ceea ce se observă în practica medicală cotidiană și ceea ce se așteaptă a fi, nasc o serie de întrebări. Răspunsul la aceste întrebări poate fi adus de cercetarea științifică medicală.

Scopul unui studiu clinic este în acest sens, de a se obține răspunsuri la întrebări legate de cauzalitate (factor de risc – boală), de istoria naturală (dinamica bolii): prognosticul, tratamentul, prevenția diverselor îmbolnăviri, de eficiența unor sisteme de asistență medicală, etc.

Cercetătorul are nevoie de o idee bună de cercetare, de un protocol precis și detaliat al cercetării și de o cercetare riguros desfășurată.

Finalitatea unei asemenea cercetări este reprezentată de o lucrare științifică (articol original).

Componentele unei lucrări științifice sunt: titlul, autorii, rezumatul însoțit de cuvintele cheie și articolul propriu-zis, structura acestuia fiind de tip IMRAD, introducere, material-metode, rezultate și (and) discuții, capitole la care se mai aducă concluziile cercetării și bibliografia.^{1,3,7} Această structură este absolut necesar de a se regăsi în orice fel de articol care are la bază o cercetare, fiind de asemenea necesară respectarea ordinii capitolelor.

TITLUL ARTICOLULUI

Anunță conținutul lucrării și trebuie să fie precis, concis, scurt, dar totuși explicativ (în medie 10 cuvinte) și formulat fără ambiguități. Titlul nu trebuie să conțină abrevieri.

AUTORII

Sunt persoanele care au contribuit efectiv la cercetare, persoane care trebuie să îndeplinească trei condiții: să fi conceput, organizat, efectuat cercetările, respectiv să fi participat la interpretarea rezultatelor; să fi participat la redactarea articolului și să fi aprobat versiunea finală a acestuia.

Ordinea autorilor într-un articol trebuie să fie determinată de calitatea și volumul de muncă depus,

etica cercetării științifice neacceptând includerea unor autori de complezență, practică încă des întâlnită din păcate. Cu atât mai mult, nu este acceptată impunerea de către conducătorul unui departament de a figura ca prim autor al articolului. Este respins ceea ce numește Voiculescu¹⁰ „dreptul feudal cutumier”.

Numărul autorilor trebuie să fie rezonabil, de maximum 6-7, excepție fac studiile clinice multicentrice.

REZUMATUL

Are un rol informativ, scopul său fiind de a prezenta concis, într-un spațiu redus (250-300 cuvinte) întraga problematică a lucrării.

Respectă structura IMRAD, menționându-se: de ce s-a făcut cercetarea, prin ce metode s-a efectuat, care sunt principalele rezultate, concluziile sau generalizările ce se desprind din lucrare.

Nu trebuie să conțină figuri, tabele, referințe bibliografice, și nici abrevieri.

Rezumatel structurate, mai recent introduse de unele reviste medicale, conțin șase până la opt pragrafe: scopul studiului; protocolul; material și metodă; locul efectuării; metodele de selecție, intervenție și evaluare; criteriile de raționament; rezultate; concluzii.^{7,12}

INTRODUCEREA

Oferă cititorului posibilitatea de a-și face o idee despre subiectul tratat. Ea are rol informativ, lansează o punte de legătură între cunoștințele autorilor și cele ale cititorilor. Are de asemenea rolul de a trezi interesul persoanelor care lecturăază articolul.^{3,7,10}

În prima parte a introducerii vor fi expuse aspectele generale ale subiectului, dacă este necesar se va include și un scurt istoric.

Partea a doua a introducerii trebuie să precizeze aspectul particular al problemei, iar în final poate fi anunțat scopul lucrării.

Orice afirmație trebuie documentată de referințe bibliografice.

MATERIAL ȘI METODE.

Majoritatea autorilor^{3,4,6,7,8,9,10} precizează că acest capitol trebuie să menționeze:

- La cine se referă cercetarea (subiecți umani, animale, linii celulare, investigații de laborator, etc.), care sunt sursele și modalitățile de culegere a informațiilor (documente medicale preexistente, date obținute prin interviuri sau pe bază de chestionar, registre de laborator, etc)

- Tipul de studiu epidemiologic utilizat (exemplu studiul caz-control, de cohortă, randomizat-controlat, observațional, etc.)

- Loturile luate în studiu, cu mențiunea dacă a fost respectată reprezentativitatea cantitativă și calitativă a loturilor; modalitatea de eșantionare; criteriile de includere și excludere din loturi

- Care sunt variabilele de intervenție în situația în care studiul este de tip experimental (exemplu

medicament, vaccin, un procedeu chirurgical, procedeu endoscopic, etc.)

- Dacă este vorba de subiecți umani, spre exemplu în studii randomizate și controlate, trebuie atașat „consimțământul informat” al participanților.

În caz de testări cantitative trebuie menționate tehnicile. Dacă tehnica este nouă se va recurge la descrierea de așa manieră ca să permită reproducerea ei și de către alte echipe de cercetare. Dacă metoda folosită este cunoscută, se va face doar trimitere la lista bibliografică.

Pentru aparatură trebuie specificate tipul aparatului și firma producătoare.

- Enumerarea metodelor statistice care vor fi folosite în prelucrarea datelor pentru validarea rezultatelor și a programelor utilizate (ex. EpilInfo, EXCEL, SPSS, etc.).^{2,6}

Acest capitol nu trebuie să conțină rezultate sau comentarii.

REZULTATELE

Prezentarea rezultatelor constituie „miezul” articolului, finalitatea cercetării, respectiv contribuția originală a lucrării. În consecință este necesară o prezentare sistematică și clară a acestora, evitându-se afirmații vagi de tipul „o tendință de creștere sau de scădere...”^{2,3,4,7,10}

Rezultatele pot fi de două feluri, rezultate descriptive și analitice. Cele descriptive implică o singură variabilă exprimând spre exemplu frecvențele procentuale, media unor valori +/- DS, etc., în timp ce rezultatele analitice implică compararea a două sau mai multe variabile, cu stabilirea semnificației statistice într-un interval de confidență, stabilirea unor corelații între variabile, etc.

Acest capitol nu va conține explicații, comentarii, comparații cu alte studii, titluri bibliografice.

Rezultatele constituie un capitol de sine stătător și nu asociat cu discuțiile pe marginea rezultatelor.

Nu trebuie excluse din lucrare rezultatele negative sau cele care invalidează eventual ipoteza de lucru.

Rezultatele lucrărilor originale sunt însoțite în marea majoritate a cazurilor de tabele, figuri, ilustrații, rostul lor fiind de a prezenta cititorului mai sugestiv și mai clar datele.²

Tabelele au avantajul preciziei matematice dând cititorului posibilitatea refacerii testelor statistice și comparării datelor cu ale altor cercetători.

În întocmirea tabelor trebuie respectate unele principii^{1,6,8}:

- Să fie cât mai simple, cât mai puțin încărcate, cu maximum trei-patru variabile. Asemenea tabele pot fi citite și înțelese mai ușor;

- Fiecare rând și coloană a tabelului trebuie etichetate clar, concis, răspunzând la întrebările ce? când? unde?

- Să fie menționate unitățile de măsură folosite;

- Numerele din coloane trebuie aliniate după virgulă dacă există zecimale și să fie utilizat același număr de zecimale;

-Să conțină o coloană de sinteză, totalul trebuie să apară neapărat în orice tabel;

-Să aibă un titlu, plasat în partea superioară a tabelului;

-Să poarte un număr (cifre romane) plasat înaintea titlului. Acest număr trebuie să corespundă cu numărul menționat în expunerea descriptivă a rezultatelor.

-Dacă se folosesc abrevieri, ele trebuie explicate într-o notă plasată în subsolul tabelului

În situația în care datele din tabel nu sunt originale, trebuie menționată sursa de date cu indicația bibliografică.

Un tabel „particular” este tabelul de contingență 2x2 folosit în aprecierea nivelului de asociere a două variabile cantitative binare (exemplu un factor de risc și boala), în analiza statistică a datelor (chi pătrat), respectiv în calcularea parametrilor de validitate a unui test (sensibilitatea, specificitatea, valorile predictive pozitive și negative, ratele false pozitive și negative).

Graficele sunt folosite pentru reprezentarea datelor cantitative. Graficele se numără cu figura 1; figura 2; etc. și vor cuprinde în subsol după numărul figurii (cifre arabe) titlul, iar după caz o legendă în care se explică simbolurile folosite.

Componentele unui grafic sunt:

-suprafața de reprezentare („chart area”) care include graficul, titlul și textele explicative;

-suprafața graficului, graficul propriu-zis, mărginit de axe care sunt linii horizontale „x” și verticale „y” („grindlines”), linii care trebuie etichetate;

-legenda graficului.^{2,4,8}

Ținând cont de tehnicile de construcție, graficele pot fi grupate neconvențional în două categorii:

➤ grafice de bază

-histograma folosită pentru reprezentarea distribuției frecvențelor sau a procentelor;

-poligonul frecvențelor sau al procentelor care este o figură închisă ce unește punctele dintre centrele de interval și frecvențele lor;

-diagrama liniară utilizată pentru reprezentarea seriilor dinamice cronologice

➤ grafice speciale

-diagrama prin coloane utilizată când se dorește reprezentarea unor valori distincte ale variabilelor calitative;

-piramida vârstelor care descrie populația unei țări sau regiuni pe sexe și grupe de vârstă;

-diagrama de structură care utilizează cercul („pie chart”) folosită pentru reprezentarea distribuției procentelor în cazul variabilelor calitative, totalul ariei fiind 100%

-cartograma, care este o combinație între grafic și hartă; ea exprimă distribuția nivelelor unui fenomen într-o zonă geografică, permițând vizualizarea spațială a informațiilor despre fenomenul observat.⁴

Ilustrațiile sunt fotografii de secțiuni histologice, radiografii, înregistrări ECG, etc. Ilustrațiile trebuie să conțină precizări ale colorațiilor folosite pentru preparate histologice, ale parametrilor tehnici spre exemplu pentru o tehnică imagistică, etc.

DISCUȚIILE

În această secțiune autorul interpretează lucrarea, pune în contextul lucrării rezultatele încercând să răspundă la trei obiective.

Primul obiectiv este de a comunica dacă a fost atins scopul studiului.

Cel de al doilea este de a aprecia calitatea și validitatea rezultatelor. În acest sens, se va face o discuție obiectivă și critică dacă numărul subiecților a fost suficient; dacă s-au respectat regulile de selecție a cazurilor și de eșantionare; dacă metoda folosită a fost bine aleasă; care este semnificația statistică a rezultatelor; dacă există erori și de ce natură sunt.

Al treilea obiectiv al discuțiilor este acela de a preciza ceea ce aduc deosebit datele obținute, aportul personal al autorilor. Compararea rezultatelor studiului cu cele ale altor autori, cu explicarea eventualelor divergențe între rezultate, ridică mult nivelul lucrării și denotă o bună orientare a autorilor în problema abordată.^{2,4,7}

La discuții este momentul să se abordeze datele bibliografice, cu citarea separată a studiilor ce au avut același obiectiv cu articolul în cauză.

De asemenea în acest capitol se vor preciza implicațiile teoretice și practice ale cercetării, semnificația științifică cu eventuală deschidere spre o nouă cercetare prin formularea de noi ipoteze. Totodată vor fi menționate și modalitățile de valorificare în practică a rezultatelor.

Secțiunea „Discuții” pune în evidență personalitatea autorului, calitățile și imperfecțiunile sale de cercetător.¹⁰

Spiritul critic și prudența evită unele erori care pot apărea în redactarea capitolului „Discuții”, cum ar fi: repetarea rezultatelor în detaliu; repetarea unor date incluse în partea introductivă; subiectivismul excesiv în aprecierea rezultatelor proprii; enunțarea unor afirmații nesusținute de conținutul lucrării.^{4,10}

Discuțiile nu trebuie să depășească 50% din lungimea articolului.

CONCLUZIILE

Trebuie să rezulte din cercetarea efectuată, să fie deci concluziile autorului, să fie clar și concis formulate, să nu repete rezultatele ci să summarizeze dovezile pentru fiecare concluzie.

Nu numărul concluziilor este important, ci esența acestora. Este de multe ori greșită ideea că un număr mic de concluzii va scădea valoarea lucrării.

Mulțumirile se pot adresa după caz unor persoane, dar mai ales instituțiilor, departamentelor furnizoare de date sau unde s-au efectuat cercetările; finanțatorilor; tehnicienilor; statisticienilor etc.

Mulțumirile trebuie să fie simplu și sobru formulate, evitându-se superlativale.¹⁰ Ele trebuie plasate în subsidiarul lucrării. Nu sunt obligatorii.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografia, ansamblul articolelor și a cărților scrise pe un subiect, consultate de autor și citate în text, este capitolul care încheie orice lucrare științifică.

În întocmirea bibliografiei trebuie să se țină seama de câteva reguli:

- să conțină cele mai importante și recente lucrări;
- să se includă numai lucrările publicate, trebuie evitată citarea lucrărilor în rezumat, ale celor comunicate la diverse congrese și mai ales a celor nepublicate în suplimentul periodicului (volumul de rezumate). De asemenea se recomandă a nu fi incluse comunicări orale, teze de doctorat, pentru motivul că nu sunt accesibile cititorului.

- Să se treacă în lista referințelor bibliografice numai lucrările consultate.

Bibliografia trebuie să conțină un număr rezonabil de referințe, să nu fie excesivă sau prea sumară. Un număr mai mare de titluri bibliografice se rezervă pentru teze de doctorat, monografii, referate generale. Pentru note clinice, comunicări cazuistice, numărul referințelor va fi mai restrâns. Prea multe titluri bibliografice într-o lucrare ar putea indica o lipsă de spirit critic, ar da impresia că autorul „decorează lucrarea” sau că „a epuizat problema studiată”.¹⁰ Prea puține referințe ar putea da naștere unor speculații, unor îndoieli privind documentarea autorului. Excepție pot face lucrările de nouitate absolută. Prea multe menționări de cărți pot suscita suspiciunea lipsei de actualitate în documentare.

O bună și echilibrată prezentare a referințelor bibliografice mărește încrederea cititorilor în articolul respectiv și îi poate orienta în ansamblul cercetărilor anterioare.

În întocmirea și citarea bibliografiei pot fi utilizate trei sisteme: sistemul Harvard; sistemul numeric-secvențial, sistemul alfabetic-numeric.^{12,34,7}

Sistemul Harvard. În acest sistem citarea autorului în text se face cu numele și anul apariției lucrării puse în paranteză, iar în lista bibliografică de la sfârșitul articolului autorii sunt puși în ordinea alfabetică fără număr de ordine.

Sistemul numeric secvențial (sistemul Vancouver). În lucrare referințele sunt numerotate cu cifre arabe plasate în paranteză, ordinea lor fiind cea a apariției în text. Dacă sunt mai multe referințe plasarea lor în paranteză se face în ordinea crescătoare a numerelor, cu virgule între ele. Își păstrează același număr la mai multe citări. În lista de referințe bibliografice, autorii sunt menționați în ordinea apariției în text.

În **sistemul alfabetic numeric**, numerotarea bibliografiei se face cu cifre arabe plasate în paranteză. Dacă sunt mai multe referințe citate, numerele corespunzătoare autorilor se vor plasa în ordine crescătoare cu virgule între ele. Introducerea în text se face în ordinea apariției lor, iar în lista bibliografică lucrările sunt plasate în ordinea alfabetică a autorilor.

Elementele esențiale ale referințelor bibliografice:

Pentru referințele unui articol de periodic trebuie menționate: numele autorilor, titlul articolului în limba de origine, numele revistei cu abrevierile notate în Index Medicus, anul publicării, volumul revistei, numărul primei și ultimei pagini.

Referințele despre cărți vor conține în ordine: numele și prenumele autorilor, titlul cărții, numărul ediției începând cu a doua, numele editurii, orașul, anul editării și paginile. Pentru capitole dintr-o carte, numele și prenumele autorului capitolului, titlul capitolului, numele redactorilor cărții, titlul cărții, numele editurii, orașul, anul editării cărții, prima și ultima pagină a capitolului.

Trebuie respectată sintaxa, semnele de punctuație (punct, virgulă, două puncte, etc.) recomandată de revistele unde va apare articolul sau de cărți în care se menționează aceste lucruri.^{7,10}

Stilul în lucrările medicale

Stilul reprezintă una din condițiile esențiale ale unei bune redactări a articolelor cu problematică medicală. De el depinde înțelegerea de către cititor a ceea ce a dorit să exprime autorul. În același timp un stil științific sobru poate trezi interesul cititorului.

Precizia, claritatea și concizia sunt atributele unui stil bun.^{2,11}

Precizia este caracteristica ce trebuie să ghideze atât cercetarea cât și redactarea articolului. O metodă experimentală trebuie descrisă destul de precis pentru a putea fi reprodusă și de alți cercetători. Precizia se referă la exactitatea tuturor datelor, la coerența lor în text, aceleași date (numere) trebuie regăsite în text, tabele, la capitolul rezultate.

Claritatea este o condiție necesară pentru a te face înțeles. Ea implică utilizarea de cuvinte simple și o sintaxă simplă.⁷ Se vor evita pleonasmul (ex. „consens de opinie”, „perioadă de timp”), termeni vagi (ex. stare pseudo-gripală), cuvinte incorect traduse din alte limbi, expresiile greșite gramaticale: ex. „în raport de” (corect: „în raport cu”), „cel mai superior”; termenii medicali incorecți (temperatură în loc de febră, infecție în loc de contaminare, incidență în loc de prevalență sau dozaj în loc de modalitate de administrare a unui medicament, etc.) greșeli atât de frecvente încât tinerii cercetători le cred corecte.

Pentru ca un text să fie clar, cuvintele trebuie așezate corect în frază deoarece așezarea greșită sau lipsa unei virgule pot denatura sensul. Ex. „bolnavi tratați cu antibiotice fără efect” sau „cei trei bolnavi aveau respectiv dureri, greață și vomismente și diaree”.¹⁰ Plasarea corectă a virgulei poate clarifica sensul frazei.

Abrevierile internaționale de unități, sunt recomandate a se folosi atunci când urmează unui număr.

Concizia constă în utilizarea a cât mai puține cuvinte pentru a exprima o idee, suprimarea cuvintelor și expresiilor fără valoare, evitarea repetărilor de fraze cu aceeași exprimare, evitarea folosirii de prea multe adjective și adverbe și folosirea mai ales a substantivelor și a verbelor. Timpul verbelor din capitolele „Material și metode” și „Rezultate” este obligatoriu trecut, pentru capitolele „Introducere” și

„Discuții” în afară de trecut se poate apela și la timpul prezent, mai ales în cazul unor generalizări. Verbele la timpul viitor vor fi folosite numai în „Proiectul de cercetare” (vom folosi cutare tehnică, sperăm să obținem următoarele rezultate, etc.).

Dimensiunea lucrării. O lucrare științifică poate conține între 3.300-3.500 cuvinte, în medie 4 tabele sau grafice, (câte un tabel sau o figură la 1.000 cuvinte). Majoritatea jurnalelor acceptă acest raport, însă, fiecare jurnal medical are propriile recomandări către autori.

Manuscrisul. Înainte de trimiterea spre publicare, lucrarea în manuscris trebuie să fie verificată în legătură cu structura, acuratețea datelor din tabele și figuri, stilul. Articolul trebuie să respecte recomandările (instrucțiunile) pentru autori ale revistei unde se va trimite spre publicare.

Alegerea jurnalului în care se dorește publicarea unui articol ține cont de anumite criterii: orientarea jurnalului, prestigiul, circulația, frecvența apariției jurnalului, factorul de impact al acestuia.²⁴

Nu se trimite același manuscris la mai multe reviste în același timp. Manuscrisului trebuie să i se atașeze o scrisoare de însoțire care va include: semnăturile autorilor, declarația că manuscrisul a fost citit de toți autorii, adresa, telefonul, e-mailul autorului principal. Unele jurnale solicită și dreptul de autor („copyright”).

În cazul acceptării lucrării, cu unele modificări sugerate de recenzori, lucrarea se va reface și ulterior se va remite spre publicare, aceasta numai în situația în care autorii sunt de acord cu schimbările sau sugestiile cerute de redacția revistei.

În situația respingerii lucrării, editorul trebuie să trimită spre autori comentariile recenzorilor și motivele refuzului.

BIBLIOGRAFIE

1. Achimaș A - *Metodologia cercetării științifice medicale*, Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, 1998
2. Browner WS - *Publishing and presenting clinical research*, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1999
3. Butler PA, Khanna J - *Guidelines for writing a scientific paper*, World Health Organization, Geneva, 1999
4. Byrne DW - *Publishing your medical research paper*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1998
5. Horga M, Golea C - *Redactarea unei lucrări științifice*, În: Curs de metodologia cercetării științifice medicale cu aplicații în sănătatea reproducerii, sesiunea 6/6, p1-10, Târgu Mureș, 2002, curs dezvoltat în cadrul Parteneriatului Internațional 7 IP 062640
6. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al - *Designing clinical Research*, 2nd ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001
7. Landriven G, Delahaye F - *La recherche clinique*, Masson Paris, 1995
8. Marcu A, Marcu GrM, Vitcu L, et al - *Metode utilizate în monitorizarea stării de sănătate*, Institutul de Sănătate Publică, București, 2002
9. Sabău M, F - *Tipuri de studii epidemiologice*, În: Curs de metodologia cercetării științifice medicale cu aplicații în sănătatea reproducerii, sesiunea 1/5 p1-5 și 2/4 p1-8, Târgu Mureș, 2002, curs dezvoltat în cadrul Parteneriatului Internațional 7 IP 062640
10. Voiculescu MGh - *Scrisul medical ca tehnică și artă*, Editura Academiei R.S. România, București, 1987
11. *** American Medical Association Manual of style, 9th ed, William and Wilkins, Baltimore, 1998
12. *** International Committee of Medical Journal Editors - Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, JAMA, 1993, 269: 2282-2286

Incretin-mimeticele, o alternativă în tratamentul diabetului zaharat tip 2

Adriana Habor

Alternativa oferită de incretin-mimetice în tratamentul diabetului zaharat tip 2, a condus la dezvoltarea diverselor molecule aparținând acestei clase, cum ar fi Exenatide sau Liraglutide, analogi ai Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) cu acțiune prelungită. Administrați pe cale subcutanată, acești agenți și-au demonstrat eficacitatea în reducerea hiperglicemiei și a nivelului de hemoglobină A1C la diabetici, fără riscul apariției hipoglicemiei sau creșterii în greutate. Inhibarea farmacologică a dipeptidyl-peptidazei IV (DPP-IV), enzima responsabilă de degradarea GLP-natural, reprezintă o altă modalitate în tratamentul diabetului zaharat. Numeroși inhibitori ce pot fi administrați pe cale orală sunt actualmente în fazele de cercetare clinică

Cuvinte cheie: incretin-mimetice, Glucagon-like peptide-1; hemoglobina A1C; dipeptidyl-peptidaza IV

The alternative offered by the incretin-mimetics during the treatment for type 2 diabetes led to the development of various molecules belonging to this certain class, for example Exenatide or Liraglutide, analogs of Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with prolongation action.

Given subcutaneously, these agents have demonstrated their efficacy in reducing the hyperglycemia and the levels of hemoglobin A1C in persons suffering from diabetes mellitus without the risk of altering hypoglycemia or weight. The pharmacological inhibition of dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV), the enzyme responsible of degrading the natural-GLP, represents another approach regarding the treatment of diabetes mellitus. Various inhibitors which can be orally given, are now tested through chemical research.

Key words: incretin-mimetics; Glucagon-like peptide-1; hemoglobin A1C; Dipeptidyl-peptidase IV

Gluciza reprezintă principalul reglator al secreției de insulină la nivelul insulelor Langerhans. Acțiunea ei este modulată de numeroși stimuli nervoși și endocrini. În particular, după ingestia de alimente, hormonii secretați de celulele endocrine ale intestinului potentează secreția de insulină. Acești hormoni, numiți incretine sau hormoni insulinotropi intervin în homeostazia glucidică postprandială.^{5,6}

Principalele incretine sunt GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) și GIP (Gastric inhibitory polypeptide).^{10,11}

GIP este un peptid cu 42 aminoacizi, secretat de celulele K ale duodenului; secreția sa este declanșată de ingestia de grăsimi și glucoză. Stimularea secreției de insulină de către GIP necesită concentrații ale glucozei superioare valorii de 5 mM. GIP este responsabil de aproximativ jumătate din activarea incretinelor.

Cealaltă jumătate este atribuită GLP-1, ce este produs printr-un proces de proteoliză specifică a proglucagonului în celulele L ale intestinului. Este incretina cea mai studiată astăzi. Dacă acțiunea GIP asupra celulelor beta pancreatice reclamă un receptor

specific și nivele normale sau grescute ale glicemiei, efectul GLP-1 este întotdeauna prezent la pacienții diabetici non-insulinodependenți. Acest peptid sau un agonist al receptorului său va putea reprezenta un nou medicament pentru tratamentul hiperglicemiei diabetice.^{5,10,11,12}

Diabetul zaharat tip 2, se caracterizează printr-o alterare a secreției de insulină, supraproducție de glucagon, reducerea moderată a celulelor beta insulare pancreatice, precum și rezistența la insulină.

GLP-1 este capabil să normalizeze nivelul glicemiei la persoanele cu diabet zaharat tip 2 prin mai multe mecanisme: stimulează eliberarea de insulină; suprimă eliberarea glucagonului; întârzie golirea stomacului; apetitul și aportul caloric sunt reduse; stimulează creșterea celulelor beta pancreatice producătoare de insulină.

Studiile din ultimii ani, au arătat că GLP-1 poate constitui o alternativă terapeutică pentru unele dintre aceste probleme.

La vârsta tânără concentrațiile de GLP-1 sunt scăzute. După stimulare alimentară cu prânzuri mixte, concentrația lui crește de 3 până la de 10 ori. Concentrațiile crescute de GLP-1 pot să normalizeze glicemia la persoanele atinse de diabet într-un interval de 3-4 ore. A fost posibilă ameliorarea nivelurilor de

glicemie după o săptămână de tratament cu GLP-1 intravenos. Glicemia a atins valori de 125 mg% sau 7,0 mmol/l, la majoritatea persoanelor luate în studiu, independent de tratamentul administrat în diabet.^{12,13,14}

Nici un medicament comercializat până acum sau aflat în studii nu este la fel de eficace pentru reducerea glicemiei.

GLP-1 este o proteină care în mod normal este degradată rapid în intestin dacă este ingerată odată cu alimentele. Mai mult, în câteva minute este descompusă în componenți inactivi de către enzima dipeptidyl-peptidaza IV. În circulație, 15-25% din GLP-1 secretat sau administrat rămâne sub formă intactă, biologic activă. S-a încercat modificarea chimică a moleculei de GLP-1, de maniera asigurării unei acțiuni prelungite după o injecție subcutanată unică. Este vorba de molecule analoge cu GLP-1, care au efecte farmacologice similare, dar cu o perioadă de acțiune mai lungă și rezistență la degradarea prin DPP IV.¹⁵

O proteină similară cu GLP-1 produsă natural, a fost descoperită întâmplător în saliva unei reptile americane- Gila sau Heloderma suspectum. Produsul obținut sintetic, Exenatide (fabricat de Amylin Pharmaceuticals și Eli Lilly) a obținut din 2005 în SUA autorizația de utilizare în tratamentul diabetului zaharat tip 2, ce nu poate fi controlat cu tratamentul oral clasic (metformin, sulfamide hipoglicemizante, etc.).^{9,13,15}

Exenatide a fost primul medicament din clasa incretin-mimeticele ce a produs efectele similare ale celor două incretine umane.

Comisia Europeană autorizează în noiembrie 2006, BYETTA R (Exenatide) în tratamentul diabetului zaharat tip 2. Decizia Uniunii europene este determinată de concluziile examenului și analizelor furnizate de 35 studii, ce au cuprins 4000 de pacienți din 20 de țări.^{9,15}

Exenatide și-a demonstrat capacitatea de a controla pe termen lung glicemia și nivelurile hemoglobinei glicozilate. acest lucru a fost demonstrat prin măsurarea hemoglobinei A1C (pe o perioadă de 3 luni). Pe de altă parte, pacienții au prezentat și o scădere progresivă în greutate, aceasta fiind un criteriu de evaluare secundar.

Studiile ce au comparat exenatide cu insulina, au arătat că primul poate controla glicemia tot atât de bine ca și multe insulinele utilizate la pacienții care nu au avut răspuns la tratamentul cu antidiabetice orale.⁷

Exenatide stimulează secreția de insulină doar dacă nivelul glicemiei este mult crescut, fiind răspunzător de răspunsul din prima fază a insulinosecreției. Acest răspuns este un proces normal al celulelor pancreatice, care nu se întâlnește la diabeticii de tip 2.

Exenatide se autoadministrează în injecții subcutanate, cu dozaj fix, efectuate înainte de micul dejun și cină. Posologia medicamentului nu necesită ajustări în funcție de exercițiu, alimentație sau rezultatele controlului glicemic. Este disponibil în doza de 5 micrograme timp de o lună, după care se trece la doza de 10 micrograme pentru a controla și mai bine glicemia.^{2,15}

Efectele secundare au constat în greșuri moderate, în funcție de doză. După un tratament mai îndelungat acestea au cedat. Pentru că acțiunea exenatide este autoreglată, el stimulează eliberarea de insulină doar atât cât este nevoie, reducând riscul hipoglicemiei.

Pentru a crește stabilitatea peptidului, ținându-se cont de pozițiile cheie definite în literatură, au fost sintetizați numeroși analogi de GLP-1-(7-37). Este vorba în principal de farmacomodulație la nivelul părții N-terminale. Substituțiile au fost realizate în partea centrală a peptidului, ceea ce a permis verificarea diferitelor ipoteze referitoare la conformația sa. Dintre numeroșii analogi, a8R36-GLP-1-(7-37) se distinge pentru marea sa stabilitate, chiar superioară moleculei native.^{3,12}

Pentru a înțelege mai bine mecanismele legării peptidului cu receptorul său specific, modelarea moleculară a receptorului a dus la apariția unor ipoteze probabile ale interacțiunii hormon-receptor. S-au efectuat în acest sens analize biofizice și sinteze ale fragmentelor de receptor.

Liraglutide (Novo Nordisk), un GLP-1 modificat, este un alt agent artificial, care permite dozaj unic zilnic. Tratamentul cu acest preparat la diabetici timp de mai multe săptămâni reduce nivelurile hemoglobinei A1C fără să modifice greutatea corporală.^{3,10,12,14}

Inhibarea acțiunii DPP-IV, poate crește de 5 ori procentajul GLP-1 biologic activ. Ca urmare, inhibitorii dipeptidyl-peptidazei IV pot ameliora acțiunea de producere a insulinei de către GLP sau GIP. Pentru că acești inhibitori sunt molecule mici, ei pot fi administrați sub formă de comprimate, ceea ce ar reprezenta un avantaj comparativ cu analogii GLP-1. Inhibitorii enzimei DPP-IV nu inhibă doar GLP și GIP, ci și alți hormoni sau cytokine naturale.^{1,3,13}

Firma Novartis a fost autorizată să testeze eficacitatea medicamentului Vildagliptine, care este cel mai bine testat clinic, medicament ce intensifică efectul incretinelor. La persoanele cu diabet zaharat tip 2, un tratament de 4 săptămâni a redus nivelurile glicemiei a jeun și postprandiale, precum și cele de hemoglobină glicozilată.

Un alt preparat supus testării este Sitagliptine (Januvia). Ambele medicamente au avantajul de a se administra oral. Sunt încă în testare clinică pentru Europa.^{3,4}

Incretinele stimulează deci secreția naturală de insulină ca răspuns la hiperglicemie, inhibă secreția de glucagon după alimentație, încetinește absorbția sanguină a nutrienților și diminuează apetitul.

BIBLIOGRAFIE

1. AHREN B, SIMMONSON E, LARSSON H et al – *Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over 24 week study period in type 2 diabetes*, Diabetes Care, 2002, 25:869-975.
2. BARNETT A, TRAUTMANN M, BURGER J et al – *Comparison of exenatide and insulin glargine in patients using a single oral antidiabetic agent*, Presentation des données pendant la 42ème reunion annuelle de l'association européenne pour l'étude du diabète, 16 septembre 2006.

3. BARNETT A, TRAUTMANN M, BURGER J et al – *Dérives du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-IV: perspectives dans le traitement du diabète de type 2*, STV Sang thrombose vaisseaux, 2006, 18:265-269.
4. CANADIAN DIABETES ASSOCIATION – *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*, Can J Diabetes, 2003, 27(Suppl 2):i-S140.
5. DEACON DF- *What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones*. Regul.Pept. 2005; 128: 117-124.
6. DRUKER DJ- *Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2004; 53: 654-662.
7. HEINE RJ, VAN GAAL LF, JOHNS D et al – *Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: A randomized trial*, Annals of Internal Medicine, 2005, 143:556-569.
8. KOLTERMAN O, FINEMAN M, GAINES E – *Synthetic exendin-4 significantly reduces postprandial and fasting glucose in subjects with type 2 diabetes*, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003, 88:3082-3089.
9. KOCHANEK KD, MURPHY SL, ANDERSON RN et al – *Deaths: Final data for 2002*, National vital statistics reports, 53(5), Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistic, 2004.
10. OUAGHLIDI A-EL, NAUCK MA – *Le GLP-1: de nouveaux traitements pour le diabète de type 2*, Diabetes Voice, 2004, 49: 21-25.
11. NAUCK MA, HEIMSSAAT MM, HOLTS JJ et al – *Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus*, J Clin Invest, 1993, 91:301-307.
12. NAUCK MA, MEIER JJ, CREUTZFELD W – *Incretins and their analogues as new antidiabetic drugs*, News Perspect, 2003, 16:413-422.
13. TURNER RC, CULL CA, FRIGHI V et al – *Glycaemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)*, JAMA, 1999, 281:2005-2012.
14. ZANDER M, MADSBAD S, HOLTS JJ – *Effect of 3-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study*, Lancet, 2002;359:824-830.
15. YOO K, TRILLER M, YOU DJ – *Exenatide: A new option for the treatment of type 2 diabetes*, Ann Pharmacother, 2006; 40:1777-1784.



Asigurarea de sănătate a pensionarilor, problemă rezolvată doar parțial în România

F. Jeszenszky¹, Zsuzsanna Csiki²

Autorii au studiat și evaluat sistemele de securitate socială din 29 țări din Europa și țări dezvoltate din America și Japonia. Au putut selecta 6-7 modele apropiate condițiilor economico-sociale ale țării noastre, care ar putea fi modele de modificare în viitor a sistemului de finanțare a „Asigurărilor de Sănătate” și a „Asigurărilor pentru bătrânețe”. Se discută câteva aspecte comune cu care se confruntă guvernele țărilor mai sus amintite pentru găsirea unor modele mai eficiente și mai acceptabile de finanțare continuă și susținută a sistemelor de asigurări de sănătate și de pensii. În cadrul principiului de solidaritate al actualului sistem, se acoperă plusul de cheltuieli pentru o morbiditate mai crescută a pensionarilor, din economiile care se realizează la plătorii tineri care contribuie la fondul de sănătate dar consumă servicii mai puține. Acest echilibru, care a fost evident în Germania până în anii 80-90, s-a destrămat datorită creșterii costurilor legate de serviciile medicale prin: creșterea explozivă a tehnologiilor moderne aplicate în sănătate, a scăderii populației active (tinere) și a creșterii numărului de pensionari. La aceasta se mai adaugă la noi în țară, scutirile de la plata contribuției a unui număr tot mai mare a populației printre care și pensionarii. Cuvinte cheie: asigurare de sănătate, pensionari, contribuție

The authors have studied and evaluated social security systems from 29 european countries and well developed countries from United States and Japan. It was selected 7 patterns nearby our social and economical conditions, that can be our future models in Health Insurances and Old-age Insurances systems. We discussed also some mutual aspects on which the governments of selected countries are confronting too, in order to find the most efficient and acceptable pattern for continued and sustained financing of health insurance and old-age pension systems. In the present system, in order to maintain the sympathy principle, the additional expenditure for a higher old-age morbidity involved it is covered by the savings from young payers that contributes to health fund but also consume less services. This balance have been disintegrated because of the augmentation of health services costs induced by the growth of modern technologies used in health services, decrease of active population group and increase of old-age retired persons. In our country it is add also the relieves from taxation for a larger and larger population group, retired persons included.
Key words: health insurance, retired persons, contribution

Asigurarea de sănătate în țara noastră, ca de altfel în toate țările cu un sistem social de asigurare de sănătate (boală) este o ramură importantă a unui sistem de securitate socială specifică unei țări cu o economie socială de piață, care se regăsește în majoritatea țărilor din Europa. Acest concept integrează protecția societății cu inițiativa individuală în cadrul sistemului de securitate socială.

Prin componenta de securitate socială se înțelege pe de o parte garantarea unui venit în caz de boală, accident, invaliditate, șomaj, cât și la bătrânețe, iar pe de altă parte și refacerea sănătății, a capacității de muncă și de creație. La acesta se mai adaugă diferite forme de sprijin social din partea statului prin acordarea de diferite facilități, ca alocații familiale, cât și alte forme de ajutoare, care fac parte din conceptul de dreptate și echitate socială. În țara noastră, cât și în țările cu un sistem social de economie

de piață există mai multe domenii de securitate socială organizate din partea statului.

Scopul lucrării este de a trece în revistă literatura de specialitate din domeniul securității sociale din mai multe state europene și prezentarea situației demografice din țară și din județul Mureș, care prezintă o evoluție nefavorabilă în dinamica lor.

Obiective:

- Studierea situației legislației și funcționarea instituțională a sistemelor de securitate socială din Europa și unele țări dezvoltate din America și Japonia.

- Evaluarea situației actuale a sistemului de securitate socială din România.

- Analiza sistemului actual al pensiilor din România.

- Modele posibile de îmbunătățire a sistemului actual de pensionare.

Autorii au studiat câteva titluri selectiv din literatura de specialitate considerate valide criteriilor de „studii bazate pe evidență”^{1,2,3,8,9,10,11}

Scopul și obiectul principal al „Asigurărilor Sociale de Sănătate” este: „menținerea sănătății asiguraților, refacerea ei în caz de îmbolnăvire, sau să îmbunătățească starea lor de sănătate”. Dar asigurările

¹Centrul de Sănătate Publică Mureș

²CJAS Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Francisc Jeszenszky, CENTRUL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu Nr. 40, Târgu-Mureș, cod: 540136, Județul Mureș. Telefon: +40 265 218360, 365 424413, 365 424414. Fax: +40 265 219320. Adresa e-mail: secretariat@cspmures.ro, jeszenszkyf@cspmures.ro

de sănătate la noi participă și la prevenirea unor riscuri de îmbolnăvire din mediul muncii, preia plata în caz de incapacitate temporară de muncă, indemnizația de maternitate, de îngrijire a copilului bolnav, asistența medicală a unor categorii de populație scutite de plata contribuției unor membri de familie întreținuți, cât și asistența medicală a pensionarilor, care în majoritatea lor nu plătesc contribuții la Fondul de sănătate.

Am completat aceste caracteristici de studiu cu date de dinamică a situației demografice din țară și din județul Mureș în ultimii 6 ani, pe baza datelor înregistrate la Institutul Național de Statistică.

Criteriile care au stat la baza selecției lucrărilor au fost:

A. Principiile fundamentale ale unui sistem de securitate socială asigurat de statul cu o economie de piață socială, care se bazează pe următoarele aspecte:

1. venitul și averea
2. ocupația
3. calificarea
4. familia și copiii (componenta de generații)
5. vârsta (bătrânețea)
6. locuința
7. sănătatea.^{6,9}

B. Criteriile fundamentale ce caracterizează profilul social al unei economii de piață

1. Structura economiei, a instituțiilor fundamentale ale statului, conceptul sistemului de securitate socială.
2. Drepturile fundamentale ale omului și drepturile sociale.
3. Formele instituționale de ocupare a forței de muncă și inițiativa privată.
4. Obiectivele de promovare a muncii.
5. Asigurarea de boală (sănătate)
6. Asigurarea pentru pensie.
7. Integrarea socială a persoanelor cu handicap.
8. Asistența socială a victimelor de război.
9. Asigurarea riscului muncii (de accidente și boli profesionale).
10. Administrarea sistemului de securitate socială.
11. Asigurarea de îngrijiri speciale ale persoanelor în situații deosebite.
12. Asigurarea socială a persoanelor cu profesii liberale.
13. Securitatea socială pentru funcționarii publici.
14. Asigurarea complementară, respectiv suplimentară de bătrânețe (pensie).
15. Asigurarea pentru bătrânețe (pensie) a agricultorilor.
16. Securitatea socială a familiei și copilului (generațiilor).
17. Ajutor de școlarizare.
18. Securitatea locativă.
19. Ajutoare sociale pe termen lung sau ocazionale în cazuri speciale.
20. Securitatea socială a persoanelor apatridi și refugiați (cerere de azil)
21. Ajutoare pentru compensarea greutăților apărute intempestiv în cursul vieții.

22. Ajutoare de reunificare a familiei.

23. Încurajarea formelor de auto-administrare și a societății civile.

24. Securitatea socială și solidaritatea internațională.

25. Susținerea dreptății și echității sociale.

26. Nivelul bugetului de securitate socială.

Dintre sistemele studiate, sisteme care respectă criteriile mai sus amintite în organizarea sistemului de securitate socială, autorii consideră că sistemul din Germania, Austria, Elveția, Franța și Olanda este cel mai apropiat de sistemul actual din țara noastră. Mai mult ca atât, „Legea de asigurări de sănătate”, cât și legea privind sistemul de asigurări sociale de pensii s-a realizat după modelul din Germania, cu o serie de diferențieri atât de fond, cât și de formă. Amintim faptul că aceste criterii obiective comune, crează greutăți în finanțarea Fondului național de Pensii în fiecare din aceste țări.^{9,10,11}

În sistemul de asigurări de sănătate dereglările apar în asigurarea Fondului Național de Asigurări de Sănătate, pentru care o cauză importantă o reprezintă situația demografică a țării și numărul mare al pensionarilor, cât și problema plății unor contribuții de către pensionari. Constituirea ambelor fonduri (de sănătate și pensii) se realizează prin plata unei contribuții stabilită pe baza principiului de solidaritate (principiu care presupunem că este cunoscut).

Criteriile de funcționare ale sistemelor de asigurări sunt:

- persoanele asigurate din care sunt active și plătesc contribuția beneficiarii: pacienții respectiv pensionarii;
- serviciile asigurate;
- modul de obținere (solicitare) a serviciilor;
- modul de finanțare.

Din analiza făcută de noi, reiese că aceste două sisteme, pensii și sănătate, au constrângeri cu două efecte importante:

I. Efectele demografice directe^{4,10}

- creșterea populației vârstnice (Tabelele I,II,III,IV) în ultimii ani
- scăderea fertilității și natalității – deci o să scadă treptat populația activă (Tabelele V, VI, VII, VIII);
- creșterea duratei medii a vieții (speranța de viață) - deci numărul persoanelor inactice (pensionarii), cu o contribuție redusă la fondul de asigurări de sănătate, dar cu un consum de servicii crescut, până la 6-7 ori mai mari decât al populației de vârstă medie;
- emigrarea persoanelor tinere, în special a celor cu studii superioare sau cu profesii căutate (care nu mai contribuie la aceste fonduri de asigurări sociale).

În acest sens se formulează 5 variabile de modele:

1. *Modelul trecutului*: după o perioadă de ani de viață sănătoși urmează o fază relativ scurtă de boală – deces.

2. *Modelul prezentului*: o perioadă relativă de ani de viață sănătoși, dar se prelungește o perioadă mai lungă de boală înainte de deces.

3. *Compressed-morbidity model*: care noi însă nu putem să o avem cu o prelungire a anilor sănătoși cu capacitate de muncă (mediu mai favorabil, stilul de viață

Tabelul I. Populația României, pe medii și sexe în anii 2000-2006

Anii	Locuitori			La % din total		Locuitori		La % din total	
	Total	Urban	Rural	Urban	Rural	Masculin	Feminin	M	F
2000	22435205	12244598	10190607	54.6	45.4	10968854	1146635	48.9	51.1
2001	22408393	12243748	10164645	54.6	45.4	10949490	11458903	48.9	51.1
2002	21794793	11608735	10186058	53.3	46.7	10642538	11152255	48.8	51.2
2003	21733556	11561349	10172207	53.2	46.8	10606245	11127311	48.8	51.2
2004	21673328	11895598	9777730	54.9	45.1	10571606	11101722	48.8	51.2
2005	21673328	11879897	9743952	54.9	45.1	10543518	11080331	48.8	51.2
2006	21584365	11913938	9670427	55.2	44.8	10521189	11063176	48.7	51.3

SURSA: Institutul Național de Statistică

Tabelul II. Populația pe grupe de vârstă în România, anii 2000-2006

Grupa de vârstă	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
TOTAL	22435.2	22408.4	21794.8	21733.6	21673.8	21623.8	21584.4
din care							
50-54 ani	1322.5	1396.4	1433.9	1491.9	1485.0	1509.5	1528.7
55-59 ani	1060.7	1063.3	1061.7	1082.9	1149.7	1241.8	1310.3
60-64 ani	1234.5	1178.0	1122.4	1067.2	1025.9	973.3	977.3
65-69 ani	1095.1	1099.5	1085.9	1087.7	1089.7	1089.7	1041.6
70-74 ani	891.8	904.7	901.0	906.0	906.9	907.4	913.3
75-79 ani	598.0	626.6	630.3	643.7	652.8	665.1	676.0
80-84 ani	219.1	245.9	279.1	325.0	355.8	374.2	391.1
85+	181.4	177.5	164.8	145.4	143.7	155.1	166.0

SURSA: Institutul Național de Statistică

Tabelul III. Structura populației pe grupe de vârstă în anii 2000-2006

Grupa de vârstă	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
din care							
50-54 ani	5.9	6.2	6.6	6.9	6.9	7.0	7.1
55-59 ani	4.7	4.7	4.9	5.0	5.3	5.7	6.1
60-64 ani	5.5	5.3	5.1	4.9	4.7	4.5	4.5
65-69 ani	4.9	4.9	5.0	5.0	5.0	5.0	4.8
70-74 ani	3.9	4.0	4.0	4.1	4.2	4.2	4.2
75-79 ani	2.7	2.8	2.9	3.0	3.0	3.1	3.1
80-84 ani	1.0	1.1	1.3	1.5	1.6	1.7	1.8
85+	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7	0.8

SURSA: Institutul Național de Statistică

Tabelul IV. Populația județului Mureș la 1 iulie în anii 2000-2006*

- Număr locuitori (*după domiciliul stabil)

Anii	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
TOTAL (ȚARĂ)	22435205	22408393	21794793	21733556	21673328	21623849	21584365
Județul Mureș	601558	602311	588359	585990	584089	583383	583210

SURSA: Institutul Național de Statistică

Tabelul V. Populația județului Mureș pe grupe de vârstă la 1 iulie 2006*

- Număr locuitori *(după domiciliul legal)

Grupa de vârstă	50-54 ani	55-59 ani	60-64 ani	65-69 ani	70-74 ani	75-79 ani	80-84 ani	85+ peste
TOTAL (ȚARĂ)	1528720	1310266	977303	1041631	913325	675967	391080	166002
Județul Mureș	40043	34275	29265	27637	24129	19191	11402	4831

SURSA: Institutul Național de Statistică

Tabelul VI. Indicii de natalitate în județul Mureș în anii 2000-2006 (Născuți vii la 1000 locuitori)

Anii	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
TOTAL (ȚARĂ)	10.5	9.8	9.7	9.8	10.0	10.2	10.2
Județul Mureș	11.2	10.5	10.5	10.6	11.0	11.2	10.9

SURSA: Institutul Național de Statistică

Tabelul VII. Indicii de mortalitate în județul Mureș în anii 2000-2006 (Decedați la 1000 locuitori)

Anii	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
TOTAL (ȚARĂ)	11.4	11.6	12.4	12.3	11.9	12.1	12.0
Județul Mureș	11.4	11.8	13.0	12.2	12.3	12.6	12.5

SURSA: Institutul Național de Statistică

Tabelul VIII. Sporul natural în județul Mureș în anii 2000-2006 (Sporul natural la 1000 locuitori)

Anii	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
TOTAL (ȚARĂ)	-0.9	-1.8	-2.7	-2.5	-1.9	-1.9	-1.8
Județul Mureș	-0.2	-1.3	-2.5	-1.6	-1.3	-1.4	-1.6

SURSA: Institutul Național de Statistică

mai sănătos, condiții de muncă mai favorabile, asistență medicală mai bună și mai eficace), deci se scurtează perioada de boală înainte de deces.

4. *Modelul bimodelar*: este o variabilă cu creșterea numărului de persoane vârstnice sănătoase, dar și posibilitatea de creștere a numărului de persoane vârstnice cu polimorbiditate, care au nevoie de servicii scumpe de îngrijiri la domiciliu sau în unități medico-sociale înainte de deces- situația în care se regăsește populația țării noastre.

5. *Modelul de viitor*: se bazează pe un model de salutogeneză cu vârstnici cu ani de viață sănătoși până în ajunul decesului, model la care aspirăm.⁵⁶

II. Efectele demografice indirecte^{4,12}

Progresul tehnologiilor medicale se face prin:

- creșterea cererii de servicii tot mai costisitoare;
- cererea de medicamente noi performante foarte scumpe;
- presiune crescândă din partea vârstnicilor pentru creșterea cantității serviciilor medicale.

Toate aceste tendințe se manifestă prin definiții ca: hazard moral (ante-moral hazard, post-moral hazard) sau efecte de preferință.

CONCLUZII

Din această analiză reiese că sistemul de pensii și cel de sănătate au constrângeri cu efecte demografice importante, atât directe cât și indirecte.

Ca atare, autorii au elaborat o propunere de proiect realist, adecvat la posibilitățile economico-financiare actuale și de dezvoltarea în viitor a capacității economico-financiare a țării, dar și pentru posibilitățile de modificări în structura și calitatea mediului ocupațional, al mentalității și responsabilității populației privind stilul de viață și responsabilitatea pentru propria sănătate și de creștere a valorii vieții, pe care dorim să-l realizăm sub forma unui „Program național intersectorial de acțiune pentru o Românie sănătoasă”.

În cadrul acestui program propunem un anteproiect de lege pentru perfecționarea actualei legi a asigurărilor de sănătate și a legii de pensii, pe care dorim să-l încredințăm forurilor competente, care pot să îl folosească la elaborarea unor proiecte legislative.

BIBLIOGRAFIE

1. ABEL-SMITH B - *The Escalation of Health Care Costs: How Did We Get There?*, in: OECD: Health Care Reform- The Will to Change, Health Policy Studies, No 8, Paris, OECD, 1996, 17-45.
2. BALTES P, MITTELSTRASS J - *Zukunft des Alterns und gesellschaftliche Entwicklung*, Berlin: de Gruyter, 1992, 14-28.
3. BREYER F - *Moral Hazard und der optimale Krankenversicherungsvertrag. Eine Übersicht*, Zeitschrift für die gesamte Staatswissenschaft 140, 1984, 288-307.
4. ERBSLAND M - *Demographische Effekte auf die zukünftigen Behandlungsausgaben und den zukünftigen Beitragssatz der GKV*, ZEW Discussion Paper, No 95-18, Mannheim, 1995.
5. GROSSMAN M - *On The Concept of Health Capital and the Demand for Health*, Journal of Political Economy, 1972, 80:223-255.
6. KRAMER W - *Altern und Gesundheitswesen: Probleme und Lösungen aus der Sicht der Gesundheitsökonomie*, in: Baltes, P, J Mittelstrass: *Zukunft des Alterns und gesellschaftliche Entwicklung*, Berlin, de Gruyter, 1992, 563-580.
7. MEYER D. - *Technischer Fortschritt im Gesundheitswesen*, Tübingen: Mohr, 1993.
8. Novartis Pharma Schweiz AG - *Sozial Vademecum - I. Alters und Hinterlassenenversicherung*, 1998, 21-26.
9. SCHNEIDER E, Brody J - *Ageing, Natural Death, and The Compression of Morbidity: Another View*, New England Journal of Medicine, 1995, 309:854-856.
10. SCHNEIDER M, MITARBEITER M - *Gesundheitssysteme im internationalen Vergleich, Laufende Berichterstattung zu ausländischen Gesundheitssystemen*, Basys, Ausgabe 1994 und 2000, 126-186.
11. THIEDE M - *Gesundheit und Wirtschaftlichkeit - Ein Beitrag zu Effizienz und Gerechtigkeit im System der gesetzlichen Krankenversicherung*, Frankfurt am Main: Peter Lang, 1998, 15-122.
12. *** - Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung: *Übersicht über das Sozialrecht*, 3. neubearbeitete und erweiterte Auflage, 1994.

Caracteristici hidrografice și de monitorizare a râului Mureș în arealul județului Mureș

Simona Szasz¹, Monica Tarcea², Ramona Ureche²

Între caracteristicile fizico-geografice ale bazinului Mureș, climatul continental moderat este printre cele mai importante, fiind distribuit zonal atât la vest cât și la est. Rețeaua hidrografică a județului aparține în totalitate râului Mureș, principalul colector de apă în întreg bazinul Transilvaniei, care străbate teritoriul județului pe o lungime de 187 de kilometri, de la Ciubotani, unde pătrunde în județ și până în aval de Chețani unde îl părăsește. Calitatea apei și problemele tehnice asociate procesului de tratare depind în mare măsură de calitatea apei brute. Managementul calității apei este o problemă de sănătate publică de actualitate, ce vizează atitudini corecte atât din partea populației cât și din partea serviciilor publice de monitorizare și control.

Cuvinte cheie: calitatea apei, tratarea apei, monitorizare

From all specific geographical characteristics of Mureș basin, the most important one is related to moderate continental climate widespread from west to east areas. The hydrographic network of the district is represented by the river Mureș, which is the main water collector of the whole Transylvanian basin. The Mureș flows across the district, which means 187 Km from Ciubotani (upstream) to Chetani (downstream). The water quality and the emerged technical problems related to water treatment depends highly on the quality of the raw/untreated water. Water quality management is a public health problem, that is related to correct attitude of both population and public monitoring water control services.

Key words: water quality, water disinfection, monitoring

Mureșul constituie de departe râul cel mai important (1443 ha) din România fiind însoțită albia sa majoră de o rețea de canale, unele din ele foste albie ale râului Mureș (Mureșul Mort și Aranca) iar altele canale artificiale de evacuare a excesului de apă.

Pârâul Aranca izvorăște din apropiere de Sametru German din apele interstițiale ale Mureșului și se îndreaptă spre Sud-Vest iar Mureșul Mort provine din aceleași ape interstițiale de la est de Arad.

Râul Mureș are un debit la Arad de 154 metri cubi pe secundă. Debitele maxime ale Mureșului pot ajunge la peste 2000 metri cubi pe secundă (2150 metri cubi pe secundă la inundația din 1970). Utilizarea apelor sale este însă restricționată de calitatea lor, la capăt de bazin hidrografic, râul concentrând poluanți care îl fac utilizabil numai pentru industrie și agricultură.

Hărțile din documentele vechi de dinainte de secolul al XV-lea arată că Mureșul în cursul sau superior se desfășura în mai multe brațe care formau un lanț de insule. Astfel în secolul al XII-lea, actualul Canal Mureșul Mort închidea la vest de Arad o insulă mare, în actualul sector al Pădurii Ceala.

O hartă din 1973 redă prezența a 52 de insule între Arad și Cenad.

Lucrările de amenajare a râului Mureș au avut de-a lungul timpului trei motivații principale: apărarea împotriva inundațiilor, înlăturarea excesului de umiditate din zonele mlăștinoase și menținerea navigației.

Bazinul hidrografic Mureș are o suprafață de 26,500 kilometri pătrați și respectiv 761 kilometri lungime, fiind cel mai lung curs de apă intern.

Principalii afluenți ai râului Mureș sunt: Târnava, Arieș, Sebeș, Strei, Cugir și Cerna.

Bazinul hidrografic Mureș cuprinde toate formele de relief: munți (23%), dealuri și podișuri (52%), ținuturi depresionare și câmpii (25%) cu altitudini variind între 2500 de metri în Retezat și sub 100 de metri în Câmpia de Vest.

Între caracteristicile fizico-geografice ale bazinului, climatul continental moderat este printre cele mai importante, fiind distribuit zonal atât la vest cât și la est.

Rețeaua hidrografică a județului aparține în totalitate râului Mureș, principalul colector de apă în întreg bazinul Transilvaniei, care străbate teritoriul județului pe o lungime de 187 de kilometri, de la Ciubotani, unde pătrunde în județ și până în aval de Chețani unde îl părăsește.

În cadrul sistemului de monitorizare a resurselor de apă potabilă în cadrul județului Mureș, începând din anul 2004, sunt monitorizate opt prize de apă de suprafață: priza Lunca Bradului (Ilva), priza Reghin (Gurghiu), priza Târgu Mureș (Mureș), priza Iernut (Mureș), priza Luduș (Mureș), priza Sighișoara

¹Spitalul municipal Sighișoara, Laborator de Recuperare fizică
²Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Monica Tarcea, Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu nr. 38, 540139 Târgu-Mureș, tel 215551 int 207 sau 0744791967, email: monad@umgm.ro

(Târnava Mare), priza Sovata (Sovata și Sebeș) și priza Târnăveni (Târnava Mică).

Calitatea apei și problemele tehnice asociate procesului de tratare depind în mare măsură de calitatea apei brute.

În apele de suprafață s-au pus în evidență: metale grele, pesticide, fenoli, cianuri, detergenți, precum și diferite alte microelemente. Uneori tratamentul inadecvat poate cauza degradarea calității apei de băut. De asemenea, în urma interacțiunii unor substanțe prezente simultan în apă, așa cum este cazul dezinfecției apei cu clor, rezultă unii compuși cu proprietăți toxice, sau chiar cancerigene. Rețeaua de distribuție reprezintă o altă sursă potențială de contaminanți chimici în apa prelucrată.

Progresul continuu al civilizației, care include urbanizarea și industrializarea, pe lângă realizările folositoare atrage după sine și producerea unei imense cantități de substanțe poluante care pot cauza dezechilibrul ecologic, pot servi ca surse de infecții, nenumărate efecte dăunătoare asupra mediului, viețuitoarelor, asupra sănătății omului.

Apele reziduale

Apele reziduale prezintă resturi rezultate din activitatea fiziologică și social – economică a omului, care se dizolvă în apă sau care pot fi transportate în apă. Conform competenței lor, ele pot fi clasificate și tratate după cum urmează:

1) Ape reziduale consumale sau menajere – rezultă din folosirea apei pentru scopuri menajere (bucătărie, băi, dușuri, spălătorii, wc-uri, etc) în locuințe și în instituții publice, cât și în urma întreținerii curățeniei localităților (parcuri, străzi). În aceste ape se mai adaugă și cele provenite din activitatea de salubritate. Cantitatea acestor ape în caz de aprovizionare centrală cu apă este practic egală cu cantitatea de apă consumată în rețea, astfel cantitatea medie a apelor reziduale menajere pot oscila pe cap de locuitor între 30 – 100 litri/zi. Impuritățile conținute au un caracter constant, revenind pe cap de locuitor cca. 35 – 50 g substanță în suspensie.

2) Ape reziduale agrozootehnice – sunt provenite din unitățile de creștere și îngrijire a animalelor, precum și din alte domenii ale agriculturii. Aceste ape reziduale pe lângă CBO5 conțin și cantități mari de NH_3 și fenoli. Aceste ape sunt deseori contaminate și cu agenți patogeni ca exemplu: TBC, leptospira, brucella, de asemenea pot conține și substanțe din grupa insecto – fungicidelor sau mari cantități de îngrășăminte azotate.

3) Ape reziduale meteorice – provin din atmosfera nefiltrată care antrenează impuritățile de pe suprafața solului purtându-le în canal. Volumul acestor ape e foarte variabil. Ele pot avea o contaminare microbială pronunțată în raport cu starea de curățenie a suprafeței solului. În cazul viiturilor, apele de șiroire spală impuritățile de pe terenul inundat, constituind o cale majoră de transmitere a infecțiilor hidrice.³

Sistemul de colectare

Colectarea apelor reziduale corespunzătoare progresului tehnic, se realizează prin conducerea apelor

uzate și a celor meteorice printr-un sistem de rețele de canalizare acoperit.

Acestea pot fi:

-sistem unitar – dispune de o singură rețea de canalizare care primește toate tipurile de ape uzate, asigurând primirea apelor meteorice și conducerea lor până la emisar.

-sistem diferențiat sau dublu - se compune din două rețele de canalizare, una pentru ape reziduale menajere și alta pentru precipitații. Acesta se poate recomanda în localitățile situate pe un relief cu pante, unde precipitațiile abundente se scurg rapid și nu prezintă un inconvenient igienic deosebit. Capacitatea rețelei de canalizare va asigura îndepărtarea imediată a întregului volum de ape reziduale, fără impurificarea solului, apei sau aerului.

-sistemul mixt – îmbină cele două sisteme și pare că este cea mai avantajoasă formă de colectare, mai ales în cazul localităților cu relief variabil, când partea plană se caracterizează prin sistem unitar, iar cea de pante prin sistem diferențiat.^{5,11}

Canalizarea interioară

Rezolvă colectarea apelor reziduale menajere în interiorul clădirilor de locuit prin instalații tehnico – sanitare racordate la rețeaua interioară, care trebuie să fie rezistentă față de coroziune și să fie accesibilă pentru reparații. Este racordată la rețeaua publică ce este prevăzută cu cămine de ventilație permițând accesul pentru curățirea periodică a canalelor.

Protecția calității apelor emisarului

Protecția mediului înconjurător este, în prezent considerată pe plan mondial, disciplina cu cea mai mare pondere în responsabilitatea pe care o are știința față de progresul general al omenirii. Știința ocrotirii naturii a căpătat în ultimul timp un impetuos impuls rezultat al unei stringente necesități a societății umane de a corela rezultatele pozitive și favorabile ale progresului tehnic, cu consecințele nefaste ale degradării mediului înconjurător datorate folosirii intensive a resurselor naturale.

În 1930 a fost promulgată prima lege pentru ocrotirea monumentelor naturii din România. De atunci știința ocrotirii naturii s-a dezvoltat neconținut, evoluând până la protecția naturii și a mediului înconjurător în ansamblul său.

În scopul protecției împotriva oricărei forme de poluare și al refacerii calității apelor, evacuarea în resursele de apă a apelor uzate, se poate face numai în condițiile prevederilor Legii nr. 107 pe 1996 și cu respectarea prezentului normativ care are drept scop stabilirea condițiilor de calitate a apelor uzate înainte de evacuarea acestora în resursele de apă, precum și a valorilor limită admise a principalilor indicatori de calitate a acestor ape.

Domeniul de aplicare a normativului cuprinde ape uzate de orice natură, cum ar fi: ape uzate menajere, industriale, agrozootehnice de mină sau zăcământ, evacuate prin sisteme amenajate, de incendiu, provenite

din procese tehnologice și ape uzate mixte și care au fost sau nu epurate.

Orientarea în amenajarea bazinelor hidrografice se bazează pe controlul debitelor cursurilor de apă în lacuri de acumulare, care vor reține debitele excedente din perioadele ploioase, astfel încât să se poată realiza rezerve de apă pentru acoperirea cerințelor din perioadele secetoase, totodată lacurile de acumulare vor reține o cotă importantă din undele de viitură, ceea ce va reduce debitele maxime în aval. Printre măsurile preconizate, se menționează:

- Amplasarea lacurilor de acumulare în zonele montane ale bazinelor hidrografice

- Refolosirea repetată a apei pe traseul dintre acumulări și consumatori

- Amplasarea mărilor folosite, care nu restituie apa în zonele aval ale bazinelor hidrografice

- Neutilizarea la irigații și piscicultură a apelor folosite în amonte în scopuri hidroenergetice și de industrie, prin realizarea de acumulări în zonele colinare pentru compensarea debitelor în raport cu perioada de vegetație a plantelor.³⁴

Esențial este asigurarea de măsuri corespunzătoare de protecție a calității apelor, în special prin epurarea apelor folosite și restituite. Există măsuri de protecția calității apelor și anume:

- Realizarea de instalații și stații care să asigure o epurare avansată a întregului volum de ape uzate

- Adoptarea de noi tehnologii de epurare a apelor uzate și perfecționarea celor existente

- Renunțarea la fabricarea și utilizarea în procesele de producție a unor substanțe nocive pentru calitatea apelor

- Mărirea gradului de recirculare a apei în procesele de producție în așa măsură încât să scadă cantitatea de apă uzată evacuată

- Extinderea irigațiilor cu ape uzate

- Asigurarea condițiilor necesare pentru explorarea apelor uzate și a tuturor stațiilor de epurare astfel încât să atingă parametrii proiectați.

Este necesar un sistem de supraveghere a calității apei. Se prevede alegerea unei secțiuni de control pe cursurile de apă importante, din punct de vedere al utilizării lor, pentru urmărirea sistematică a calității apei sub aspect fizico-chimic, biologic, bacteriologic. Se va obține o imagine cât mai completă asupra calității apei atât din zonele neafectate de poluare – zone martor, cât și în cele afectate, ca urmare a activității omenești. Sistemul de supraveghere va permite factorilor de decizie să ia măsurile corespunzătoare pentru eliminarea nocivităților și prevenirea apariției acestora.²

Calitatea apelor de suprafață

O problemă importantă este stabilirea unor criterii și limite pentru indicatorii de calitate caracteristici care se pot referi fie la resursele de apă, fie la afluenții de ape uzate care poluează aceste surse.

Cercetările au dus la elaborarea unui standard de calitate pentru ape de suprafață. Acest standard se referă la resursele de apă de suprafață, prin care se înțelege:

- Cursurile de apă în situație naturală sau amenajată și canale deschise

- Ape curgătoare, lacurile naturale, lacurile de acumulare, bălțile

Apele de suprafață din punct de vedere al domeniului de utilizare intră în trei categorii de calitate:

Categoria 1

- alimentarea centrală cu apă potabilă

- alimentarea centrală cu apă a unităților de creștere a animalelor

- alimentarea centrală cu apă a întreprinderilor din industria alimentară, precum și alte activități care necesită apă de calitate a celei potabile

- alimentarea cu apă a culturilor de legume irigate care necesită apă de categoria I de calitate

- reproducerea și dezvoltarea salmonidelor, precum și alimentarea cu apă a amenajărilor piscicole salmonicale

- zone naturale amenajate pentru înot (ștranduri)

- bazine nautice amenajate.

Categoria 2

- reproducerea și dezvoltarea fondului piscicol natural din apele de șes, precum și alimentarea cu apă a amenajărilor piscicole, cu excepția celor salmonicole

- alimentarea cu apă a unor procese tehnologice industriale, precum și alte activități care necesită apă de categoria a II-a de calitate

- scopuri urbanistice și de agrement.

Categoria 3

- alimentarea cu apă a sistemelor de irigare a culturilor agricole

- alimentarea cu apă a hidrocentralelor

- alimentarea cu apă a instalațiilor pentru răcirea agregatelor

- alimentarea cu apă a stațiilor, precum și alte activități care necesită apă de categoria a III-a de calitate.¹⁰

Observații:

1. categoria de calitate a apei de suprafață destinată alimentării cu apă se referă la apa din sursă, înainte de tratare.

2. categoria de calitate pentru apa de suprafață destinată alimentării cu apă pentru alte utilizări decât cele prevăzute mai sus se avizează de către organul de gospodărire a apelor

3. calitatea apelor de irigare a culturilor agricole trebuie să corespundă STAS 9450-88.

Calitatea apelor din zonele naturale amenajate pentru înot trebuie să corespundă STAS 12585-87.

Limitele stabilite pentru diferiți indicatori de calitate cuprinși în standard, urmăresc ca la categoria a II-a să corespundă cerințele de desfășurare a proceselor biologice care asigură autoepurarea materiilor organice, iar pentru categoria I, caracteristici care asigură posibilitatea tratării apei cu mijloace obișnuite și fără cheltuieli prea mari, astfel încât să poată fi utilizată ca apă potabilă.

Pentru categoria I se prevede un conținut minim de materii organice (CBO₅) maxim 5 mg/dm³ și (CCO) maxim 10 mg/dm³ la o mineralizare totală de cel mult 750 mg/dm³.

Printre elementele toxice (în mg/dm³): arsen, argint, cianuri, seleniu (0,01), bariu, cobalt (1), cadmiu

(0,003), crom trivalent (0,5), crom hexavalent, cupru, plumb (0,25), mercur (0,1), zinc (0,03).

Pentru ca apa de categoria a III-a să fie autoepurată trebuie să aibă cel puțin 4 mg/dm³ oxigen dizolvat, CBO₅, Mn₂, și CBO₅ - Cr - 30 mg/dm³.^{16,17}

Substanțele toxice sunt menținute la nivele apropiate celor pentru apă potabilă.

Există și un standard pentru caracteristicile solului și: plantelor cultivate care specifică condițiile tehnice generale de calitate necesare apei pentru irigarea culturilor agricole. Sunt trei categorii de indicatori: salini, toxici sau dăunători și infecto-contagioși.

Grupa indicatorilor salini împarte apa de irigație în patru clase de salinitate și în trei clase de alcalinizare. Reziduu salin de 1670, 500, 1500, 3500 mg /dm³ reprezintă limitele maxime ale celor patru clase de salinitate. Clasele de alcalinizare sunt reprezentate fie prin valorile concentrației de sodiu, fie prin indicele S.A.R. apele din aceste clase pot fi utilizate cu amenajări speciale pentru spălare și drenaj, la plante ce tolerează salinitatea.

Pentru indicatorii toxici sau dăunători valorile s-au grupat în două categorii: în categoria 1 s-au prevăzut limite ca și cele standard sau mai severe.

Indicatorii infecto-contagioși, limitați în standard la germenii coliformi sunt puși în trei categorii:

- apa potabilă (germeni coliformi până la 100/dm³)
- apa moderat poluată (germeni coliformi între 100 - 100000/dm³)
- apa intens poluată (germeni coliformi peste 100000/dm³).^{1,15}

Apa moderat poluată nu este utilizată la soluri foarte permeabile și pentru plante cu destinație alimentară sau furajeră în stare proaspătă sau conservată, pentru congelare sau murare. Apa intens poluată poate fi utilizată numai în cazul când sunt luate măsuri de protecție a apei freatică și când produsele culturii sunt prelucrate termic, industrial sau nu sunt alimentare.

Pentru piscicultură cerințele de calitate împart apele de suprafață în două categorii:

-categoria I - pentru reproducerea și dezvoltarea salmonidelor, precum și pentru alimentarea cu apă a amenajărilor piscicole salmonicole.

-categoria a II-a pentru reproducerea și dezvoltarea fondului piscicol natural din apele de șes și pentru alimentarea cu apă a amenajărilor piscicole, cu excepția celor salmonicole.

Elementele legate de viața și reproducerea peștilor sunt - zincul, limita fiind de 0,03 mg/dm³, oxigenul dizolvat cu o concentrație minimă de 4-5 mg/dm³.⁶

Materii poluante principale și efectele acestora

Apa uzată este cea care prin folosire și-a modificat proprietățile inițiale, deci orice deversare de ape uzate într-o sursă de apă o impurifică. Aceste impurificări pot modifica caracteristicile organoleptice ale apei (fără culoare, fără miros la categoria de calitate I, II, III), dar și indicatorii fizici (pH la categoria de calitate I, II, III este de 6,6 - 8,5), chimice, biologice, radioactive, făcând-o improprie pentru unele utilizări.¹⁰

Agenții impurificatori sunt un amestec complex de materii minerale, organice, de forme de energii (căldura, radioactivitate și de organisme vii).

1. **Materii organice:** Aceste materii, în suspensie sau dizolvate, constituie un poluant foarte periculos pentru receptor prin modul său de acțiune.

Materiile organice consumă oxigenul din apă în timpul descompunerii, în funcție de cantitatea evacuată provocând distrugerea fondului piscicol și al tuturor organismelor acvatice. Cantitatea de oxigen este normală și variază între 4-6 mg/dm³. Oxigenul este necesar și proceselor de epurare, autoepurare și bacteriilor, care oxidează materiile organice și care duc la autoepurarea receptorului. Lipsa oxigenului are drept urmare oprirea oxidării acestora și, respectiv, continuarea tuturor consecințelor produse de prezența materiilor organice în apă.^{13,14}

2. **Materiile anorganice:** aceste materii, în suspensie sau dizolvate sunt mai puțin frecvente în apele uzate și mai puțin poluate ca cele organice. Sunt mai frecvente în apele uzate industriale. Dintre acestea: metalele grele (F, Cu, Zn, Cr), clorurile, sulfatul de magneziu, fierul, etc.

Sărurile organice duc la mărirea salinității apei emisarului, iar unele dintre ele pot provoca creșterea durtății. Apele cu durtate mare produc depuneri pe conducte, micșorând capacitatea de transport și de transfer a căldurii în cazul conductelor boilerelor.

Apele dure interferează cu vopselele din industria textilă, înrăutățesc calitatea produselor din fabricile de zahăr, bere, etc.

Sulfatul de magneziu, constituent principal al durtății apei, are efect cataric asupra populației, iar bicarbonații și carbonații solubili produc inconveniente în procesul de producție în fabricile de zahăr.

Clorurile peste anumite limite fac improprie apa pentru alimentări cu apă potabilă și industrială, irigații. Fierul produce neplăceri în secțiile de albire din fabricile de hârtie și textile. Metalele grele au acțiune toxică asupra organismelor acvatice și inhibând în același timp și procesele de autoepurare. Sărurile de azot și fosfor produc dezvoltarea rapidă a algelor la suprafața apei. Culoarea plăcută și frăgezimea pâinii depind de prezența în apă a sărurilor organice.¹²

3. **Materii în suspensie:** aceste materii organice, anorganice se depun pe patul emisarului, formând bancuri, care pot împiedica navigația, consumă oxigenul din apă dacă materiile sunt de natură organică, formează gaze rău mirositoare. Materiile în suspensie plutoare, exemplu țiteiul, produsele petroliere, uleiul, spuma datorită detergenților produc multe prejudicii emisarului. Dau gust și miros neplăcut apei, împiedicând absorbția oxigenului de la suprafața apei și, deci autoepurarea, se depun pe diferite instalații murdărindu-le, colmatează filtrele pentru tratarea apei, sunt toxice pentru fauna și flora acvatică, fac inutilizabilă apa pentru alimentarea instalațiilor de răcire, împiedicând folosirea apei pentru agrement și irigații.

4. **Materii toxice:** Aceste materii organice sau anorganice, chiar în concentrații mici, pot distruge în scurt timp fauna și flora receptorului. Multe nu pot fi

reținute în instalații de tratarea apei și multe ajung în tubul digestiv uman producând îmbolnăviri. Aici intră și produsele fitofarmaceutice care își manifestă efectul toxic, mai ales după ploaie, când este antrenată în apă receptorul (nitroclor, benzenul, mono, di, trinitroderivați aromatici). Mercurul este una dintre substanțele toxice care rezultă din fabricarea produselor electrolitice, farmaceutice, a pesticidelor, pigmenților și maselor plastice. Efectul toxic se agravează prin concentrare, ca și substanțele radioactive, în lanțurile metabolice ale florei și faunei acvatice ajungând și la om.⁶

5. **Materiale radioactive:** aceste materii provin din industria extractivă, din laboratoarele care utilizează aceste substanțe, din practica industrială și agricolă sau de la instalațiile de foraj, ridică probleme contra poluării. Deși în cantitate mică, aceste substanțe radioactive se concentrează în organismele acvatice și radioactivitatea devine periculoasă pentru că în organisme concentrația poate fi de câteva mii de ori mai mare decât în apă. Radiațiile acționează asupra organismelor din exterior spre interior, sursele interne fiind cele mai periculoase.

6. **Acizii și alcoolii:** Evacuați în apa uzată duc la distrugerea faunei și florei acvatice, la degradarea construcțiilor hidrotehnice, a vaselor și instalațiilor pentru navigație, apa pentru agrement, irigații, alimentarea cu apă, alimentarea cazanelor, etc. toxicitatea acidului sulfuric pentru faună depinde de valoarea pH-ului, hidroxidul de sodiu mărește rapid pH-ul, respectiv alcalinitatea apei producând multe prejudicii.

Culoarea provenită de la fabricile de textile, hârtie, tăbăcărie, împiedică absorbția oxigenului și dezvoltarea fenomenelor de autoepurare și de fotosinteză. Apa receptorilor colorată cu diferite substanțe de industrie, nu poate fi folosită pentru agrement, alimentări cu apă potabilă și industrială.⁴

7. **Energia calorică:** Această energie evacuată cu apele calde de la termocentrale, funcționând cu carburi sau substanțe radioactive, de la unele industrii produce dificultăți în explorarea instalațiilor de alimentare cu apă potabilă și industrială, la folosirea apei pentru răcire, împiedicând dezvoltarea normală a faunei piscicole, scăderea cantității de oxigen din apă, datorită măririi temperaturii acesteia și a dezvoltării excesive a bacteriilor aerobe.

Microorganisme: cele transportate cu apele umane pot fi dăunătoare (bacterii anaerobe), inofensive (bacterii banale), utile (bacterii aerobe și anaerobe). Cele provenite de la tăbăcărie, abatoare, industria de prelucrare a unor produse vegetale sunt puternic dăunătoare (bacilus anthracis) producând infectarea emisarului și făcându-l de neutilizat.

Prejudiciile produse de diverși poluanți se referă deci în principal la:

- alimentarea cu apă potabilă, industrială, pentru animale a termo- și hidrocentralelor
- navigație, piscicultură, zone de recreație, baie, sport.

Dezinfecția apelor reziduale

Dezinfecția apelor reziduale poate fi considerată ca

o epurare chimică deși se adresează unor elemente biologice. Obişnuit se face cu clor. Dozele de clor folosite sunt mult mai mari și depind de gradul de epurare la care apa reziduală a fost supusă anterior dezinfecției. Astfel, apa neepurată necesită 20-30 mg Cl/dm³, în cazul epurării prin nămol activat – 1 mg/dm³. Contactul trebuie să fie minim de 30 de minute, iar clorul rezidual sub 0,5 mg/dm³.

În cazul deversării sale în apele de suprafață limita va fi stabilită încât la deversare apa receptoare să nu prezinte clor rezidual.

Dezinfecția apelor reziduale este obligatorie când provin de la spitale de boli contagioase, institute de seruri și vaccinuri, institute de microbiologie și virusologie, institute de cercetări în domeniul medicinei, tăbăcăriei, abatoare, centre de ecarisaj, spălătorii de lână, întreprinderi de prelucrare a oaselor și a deșeurilor organice, stații pentru spălarea și dezinfecția vagoanelor de căi ferate.^{6,7}

Managementul calității apei este o problemă de sănătate publică de actualitate, ce vizează atitudini corecte atât din partea populației cât și din partea serviciilor publice de monitorizare și control.⁴

BIBLIOGRAFIE

1. ARNONE RD, WALLING JP - *Waterborne pathogens in urban watersheds*, J Water Health, 2007, 5:149-162.
2. BASSET, WH - *Clay's Handbook Of Environmental Health*, Ed A 17-A, Ed Chapman & Hall London, 1995.
3. BERCA M - *Ecologie generală și protecția mediului*, Editura Ceres, București, 2000, 64.
4. BOCSAN SI - *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*, Editura medicală universitară "Iuliu Haieganu", Cluj-Napoca, 1999, 55, 83, 85-86, 195.
5. CHOW VT - *Handbook Of Applied Hydrology*, Ed McGraw-Hill Book Company, New York, 2000.
6. CLASEN T, SCHMIDT WP, RABIE T et al - *Interventions to improve water quality for preventing diarrhoea: systematic review and meta-analysis*, BMJ, 2007, 334(7597):782.
7. IONUȚ C, POPA M, ȘIRBU D et al - *Compendiu de Igienă*, Editura Medicală Universitară "Iuliu Haieganu", Cluj-Napoca, 2004, 168, 173, 205, 207-208, 231, 236-237.
8. JOSAN N - *Sisteme globale de mediu*, Ed Universității din Oradea, 2002, 98.
9. KOHLER HR, SANDU C, SCHEIL V et al - *Monitoring pollution in river Mures, Romania, Part III: biochemical effect markers in fish and integrative reflection*, Environ Monit Assess, 2007,127(1-3): 47-54.
10. MĂNESCU S, TĂNĂSESCU G, DUMITRACHE S - *Igiena*, Editura Medicală, București 1996, 72, 74, 79, 105-109, 112, 131.
11. NEGULESCU M - *Protecția mediului înconjurător*, Ed Tehnică, București, 1995.
12. PICKERING KT, OWEN LA - *An Introduction To Global Environmental Issues*, Ed Routledge, London, 1997.
13. TARCEA M - *Ecologie medicală*, Ed University Press, Tg. Mureș, 2006.
14. URECHE R, TARCEA M - *Date comparative asupra conținutului în nitriți și nitrați a apelor de suprafață și freatică*, Revista de Medicină și Farmacie, Targu-Mureș, 2005, 51:61-62.
15. *** - Health Organisation, Geneve - *Guidelines For Drinking-Water Quality*, vol II, World 1997.
16. *** - Monitorul oficial nr. 552 din 29 iulie 2002, Legea nr. 458 din 8 iulie 2002, partea I, privind calitatea apei potabile.
17. *** - Planul Național de Acțiune pentru Mediu și Sănătate: MS, București, iulie 2004.

Evaluarea aspectelor legate de disconfort și afectarea sănătății populației expuse poluării ambientale din arealul Lotru-Vâlcea

Daniela Ceană¹, Monica Tarcea², Ramona Ureche²

Obiectiv: Cunoașterea și interpretarea percepției legate de disconfort și afecțiunile pe care le resimt adulții din câteva localități învecinate zonei de extracție Cataractele Lotrului, datorate expunerii la poluarea ambientală. **Metodologie:** Am folosit metoda chestionarului pentru anchetă de opinie pe eșantion populațional reprezentativ. Acesta s-a calculat prin metoda probabilistică și a rezultat un număr de 262 subiecți din populația peste 16 ani a trei localități. **Rezultate:** Se descriu puternice acuze de disconfort frecvente și considerate insuportabile ca intensitate și puse pe seama depozitului de reziduuri din vecinătatea localității. Principalele manifestări de disconfort sunt legate de expunerea la praf, mirosuri dezagrabile și zgomot. Dintre simptome menționăm lăcrimarea, tusea și cefaleea, respectiv dintre afecțiuni se remarcă cele cardiovasculare, digestive și respiratorii, cu relație de cauzalitate față de expunerea la poluarea ambientală. Cele mai sensibile la expunere sunt femeile și copiii. **Concluzii:** Se impune o monitorizare atentă a acestor zone expuse riscului de îmbolnăvire și implementarea unor strategii de reducere a impactului mediului asupra populației. **Cuvinte cheie:** poluarea mediului, expunere, disconfort, boli respiratorii

Aim: Evaluation of discomfort perception and diseases induced by environmental pollution in an adult group of the Lotru-Vâlcea area.

Methods: We used an inquiry on a representative population sample, of 262 subjects from three cities in the neighbourhood.

Results: We registered in our group frequent intense complaints of discomfort considered of an unbearable intensity blamed on waste and sterile deposits in the neighbourhood. The main symptoms are tearing, coughing and headache due to exposure to dust, fetidity and noise. The most frequently mentioned ailments are cardiovascular, respiratory and digestive diseases. The most sensitive to exposure are women and children.

Conclusion: An efficient monitoring is needed in these areas and implementation of strategies in order to reduce environmental impact upon the exposed population.

Key words: air pollution, exposure, discomfort, respiratory diseases

Așezările umane reprezintă o categorie specială de ecosisteme, anume ecosisteme create de om care se manifestă ca și organismele vii (primesc energie, apă, hrană și alte materii prime, le transformă și apoi eliberează produse finite, dar și deșeuri). Prin aceste procese așezările umane produc impact asupra mediului înconjurător diferit ca tip și mărime.^{2,7}

Ecosistemul urban, fiind un mediu artificial, este în permanență într-un dezechilibru termodinamic care trebuie susținut printr-un plan de management.

În mediul urban omul ca individ are de suportat, în cadrul programului zilnic de lucru, cel puțin trei ambianțe - locuința, mijlocul de transport și locul de muncă. Impactul asupra mediului prin extinderea ecosistemelor urbane se datorează faptului că cea mai mare parte a populației trăiește în așezări marginale fără a avea asigurate serviciile de bază (apă potabilă,

sisteme de canalizare, colectarea și tratarea deșeurilor, locuințe inadecvate, asistență sanitară, hrana și energia etc).^{1,12,13}

Dificultatea de evaluare a sănătății populației a dus la utilizarea frecventă a celor "6D" (death, disease, disability, discomfort, dissatisfaction, social disruption); devine astfel evident că disconfortul reprezintă un aspect al lipsei de sănătate, un aspect al unui nivel mai scăzut al calității vieții. Acțiunea factorilor de mediu asupra sănătății este foarte diversă. Atunci când intensitatea poluării este mai mare acțiunea asupra organismelor este imediată. Cel mai frecvent însă, acțiunea factorilor de mediu are intensitate redusă determinând o acțiune cronică, de durată, cuantificarea efectului fiind greu de evaluat.^{3,9}

MATERIAL ȘI METODĂ

Acest studiu epidemiologic a avut ca obiectiv cunoașterea și interpretarea percepției legate de disconfort și afecțiunile pe care le resimt adulții din trei localități învecinate zonei de extracție. Cataractele Lotrului, datorate expunerii la poluarea ambientală, în perioada 2004-2005.

¹Disciplina de Sănătate Publică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

Adresa de corespondență: Monica Tarcea, Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, tel. 215551 int 207 sau 0744791967; email: monad@umftgm.ro

Metoda de studiu utilizată este metoda chestionarului pentru anchetă de opinie pe eșantion populațional reprezentativ. Acesta s-a calculat prin metoda probabilistică și a rezultat un număr de 262 subiecți ceea ce reprezintă 15,4% din populația peste 16 ani a trei localități. Subiecții s-au nominalizat la hazard cu condiția să fie locuitori stabili de minim 5 ani, să aibă vârsta peste 16 ani indiferent de sex, precum și în funcție vârstă, ocupație, nivel de instrucție, statut în familie.

Anchetarea s-a realizat pe baza unei fișe individuale de evaluare a stării de sănătate și disconfort în raport cu expunerea la mediu poluat a populației, adaptată zonei monitorizate. Chestionarul cuprinde întrebări închise, multivariate și binomiale, dar și deschise.

Pentru interpretarea datelor, am folosit programul de interpretare statistică Epi Info 6.0.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

A fost chestionat un lot de 262 persoane, din care majoritatea au vârste între 31-60 ani, vârstele tinere (< 30) fiind rare; vârsta medie a fost de 42,3 ani; pe sexe mai mult de jumătate erau femei.

Nivelul de instruire ca ultima școală absolvită arată, că predomină cei cu pregătire medie față de

ceilalți. Persoanele anchetate sunt în principal muncitori (cca. 4/10); aproape 3/10 din femei sunt casnice sau devenite casnice prin șomaj, printre bărbați șomajul este la 1 din aceștia și pe întreg lotul peste 20% sunt șomeri sau fără ocupație.

Expuneri profesionale

Actuala sau fosta ocupație îi expune și i-a expus pe unii subiecți la noxe de diferite tipuri, în principal metalifere și chimice (Tabelul I), mai ales în trecutul persoanelor; persoanele neexpuse în trecut reprezintă 58,8% din total (50% la bărbați și 65,7% femei) și numărul acestora crește în prezent din cauza șomajului – la 72,5% (62,9 la bărbați și 80,1% femei).

Expunerea la mirosuri dezagreabile la locul de muncă și la praf este mai puțin frecventă, mai ales în prezent (cu o diferență statistic semnificativă pentru expunerea la pulberi cu un $p=0,226$, $RR=1,469$, la un IC 95%: 1,067 la 2,024), după închiderea mineritului în zonă.

Condiții de locuit

Majoritatea subiecților locuiesc la bloc (96,9%): bărbați=112, femei=142. Din cei investigați, majoritatea locuiesc în actualele condiții de peste 10 ani (Tabelul II).

Sunt locuințe obișnuite de bloc în principal cu 2-3 camere, iar familiile sunt formate în majoritatea

Tabelul I. Expuneri profesionale în prezent și trecut

Felul expunerii	- în trecut -			%
	Masculin	Feminin	Masculin + Feminin	
Pulberi	47	25	72	27,5
Chimice	9	11	20	7,6
Biologice	-	1	1	0,4
Organoleptice	-	17	17	6,5
Zgomot	1	-	1	0,4
Microclimat	8	7	15	5,7
Fără expunere	58	96	154	58,8
Felul expunerii	- în prezent -			%
	Masculin	Feminin	Masculin + Feminin	
Pulberi	37	12	49	18,7
Chimice	2	3	5	1,9
Organoleptice	-	15	15	5,7
Zgomot	1	1	2	0,8
Microclimat	2	3	5	1,9
Fără expunere	73	117	190	72,4

Tabelul II. Perioada locuită în aceleași condiții

Perioada locuirii	Masculin	Feminin	Masculin + Feminin	%
< 5 ani	16	28	44	16,8
6 - 10 ani	13	23	46	17,6
> 11 ani	87	95	182	69,4

Tabelul III. Condiții de locuit monitorizate după indicele de aglomerare

Indice de aglom.	Masculin	Feminin	Masculin + Feminin	%
≥ 1	12	32	44	16,8
1,1-1,5	46	41	87	33,2
1,6-2	46	63	109	41,5
+2	12	10	22	8,5

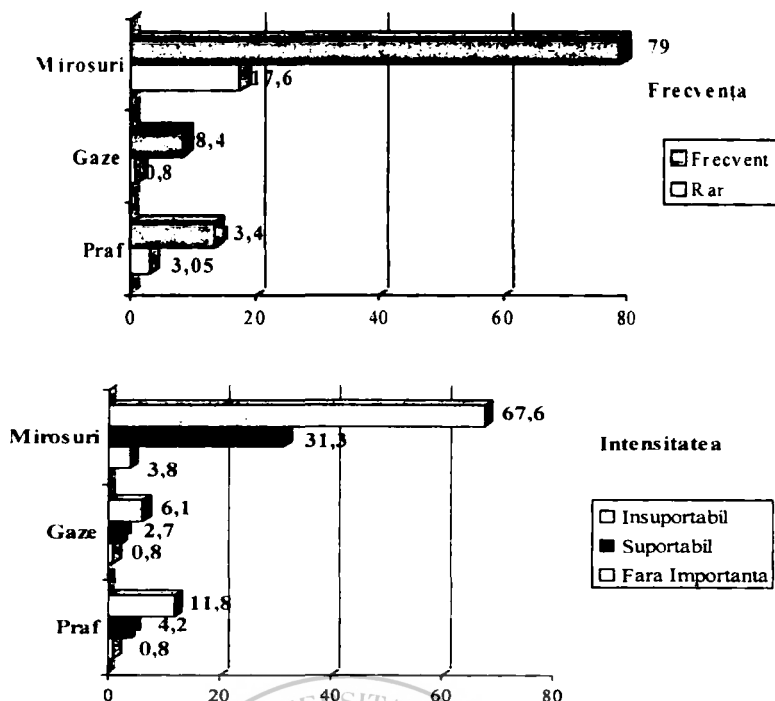


Figura 1. Disconfortul produs de poluarea ca frecvență și intensitate la ambele sexe exprimat în procente

Tabelul IV. Boli în antecedentele personale (AP)

Boli în AP	Masculin	Feminin	Masculin+Feminin	%
Boli respiratorii	7	7	14	5,3
din care: - boli acute	3	3	6	2,4
- astm bronșic	2	2	4	1,5
- bronșită acută	2	2	4	1,5
TBC	-	2	2	0,8
Cancer bronhopulmonar	-	2	2	0,8
Boli cardiovasculare	9	10	19	7,3
Boli digestive	7	7	14	5,3
Boli renale	1	2	3	1,1
Diabet zaharat	2	-	2	0,8
Alte afecțiuni	5	10	15	5,7

cazurilor din 4 persoane, ceea ce face ca indicele de aglomerare (IA) al locuinței (număr persoane/număr camere) să fie mare; jumătate din cei investigați locuiesc în condiții de supra-aglomerare la un IA de peste 1,5 (Tabelul III).

În majoritatea cazurilor, încălzitul este de tip central (96,9%) suplimentat uneori din cauza temperaturii scăzute; pentru prepararea hranei se folosește exclusiv gazul metan; 43,5% acuză disconfort termic prin temperaturi în locuință sub 18°C iarna și 33,3°C prin supraîncălzire vara. În 4 apartamente (15%) s-a găsit igrasie.

Ca posibilități de expunere la surse de poluare și disconfort am investigat distanța față de depozitul de

steril și față de zonă veche de extracție minieră. Majoritatea (99,6%) sunt la o distanță sub 3 km de depozitul de reziduuri și peste jumătate locuiesc în vecinătatea zonei de extracție minieră (sub 1000 m).

În plus, în apropiere există un depozit de deșeuri, iar containerele dintre blocuri sunt evacuate în 15,6% din cazuri de 2-3 ori/săptămână, în 77,5% din cazuri săptămânal și doar 6,9% din persoane declară că evacuarea se face mai rar decât săptămânal. Circa 11 din persoane (26,7%) declară că există șobolani în vecinătatea locuinței. Ca factor de confuzie (care influențează poluarea interioară și efectele de disconfort) am investigat obiceiul de a fuma al persoanei și mai ales fumatul în casă.

Tabelul V Simptoma de disconfort în antecedentele personale

Simptome de disconfort	Masculin		Feminin	
	c.a.	%	c.a.	%
Lăcrimare, usturimi ochi	59	50,9	46	31,5
Tuse	31	26,7	33	22,6
Greață	22	18,9	27	18,5
Cefalee	16	10,3	32	21,9
Oboseală	12	9,5	15	10,3
Vomă	11	9,5	13	8,9
Sufocare	11	7,8	24	16,4
Insomnie	9	3,4	13	8,9
Inapetență	1	-	9	6,2
Amețeli	-	-	5	3,4

Tabelul VI. Cauze ale mirosurilor neplăcute pe sexe (cazuri absolute)

Cauze al mirosului	Masculin	Feminin	Masculin+Feminin	%
Depozit controlat steril	90	101	191	72,9
Zonă minerit	21	108	129	49,2
Pct. gospod. reziduuri	21	18	39	14,9
Stație epurare	20	25	45	17,2
Subsol neîntreținut	10	10	20	7,6
CET	6	8	14	5,3
Circulație auto	5	5	10	3,8

Sunt fumători 43,9% din bărbați și 17,8% din femei, pentru întreg lotul este o frecvență a fumătorilor de 29,45%, mult mai mică decât situația obișnuită în populația adultă a țării noastre de 36,4%. Se fumează în locuință în 16,4% din cazuri, expunerea la fumatul pasiv având deci o pondere mică.

Aspecte ale sănătății persoanelor investigate

Datele privind starea de sănătate au fost obținute în special prin anamneză, parțial și printr-un examen medical sumar realizat de echipa noastră examinatoare și prin consultarea documentelor medicale deținute de persoane (bilete de externare, buletine de analize). În antecedentele heredo colaterale se notează în primul rând bolile cardiovasculare, urmate de boli digestive și tuberculoza.

În *antecedentele personale* sunt menționate în 7,3% bolile cardiovasculare, în 6,9% bolile respiratorii, dar majoritatea chestionașilor sunt fără îmbolnăviri în antecedente (Tabelul IV).

La examenul medical efectuat de noi: s-au găsit 18 cazuri de boală la bărbați (15,5%) și 33 la femei (22,6%); nivelele sunt mai reduse și ca în orice anchetă de prevalență sunt mai mari la femei, similar altor studii.^{5,6}

Aspecte de disconfort, efecte și cauze ale acestora

Persoanele anchetate resimt disconfortul sub formă de prezența prafului/gazelor în aer și a mirosurilor neplăcute, cu diferite frecvențe și intensități (Figura 1).

Fumul și gazele în atmosferă sunt resimțite frecvent de circa 1/10 din persoanele anchetate și aproximativ aceeași proporție le consideră insuportabile; frecvența este mai mare la femei pentru toate situațiile, dar nesemnificativ statistic ($p=0,12$, $RR=0,88$, la IC 95%).

Mirosurile dezagreabile sunt însă resimțite frecvent de aproape 8 din 10 persoane, mai frecvent la bărbați. Ca intensitate, doar aproximativ 4% le consideră fără importanță, respectiv 60% din bărbați și 74% femei le apreciază ca fiind insuportabile ($p=0,0066$, $RR=3,14$, la IC 95%). Rezultatele obținute de noi sunt asemănătoare cu cele ale altor studii.^{4,5}

Persoanele acuză o *simptomatologie diversă produsă de acest disconfort*, dominată la bărbați de usturime la ochi și lăcrimare, urmate de tuse și greață; femeile acuză în special lăcrimare și usturimi la ochi dar și tuse, cefalee, sufocare, greață în proporție de 16-24% din cei anchetați (Tabelul V), acuzându-se mai mult de 1 simptom/persoană. Aceste simptome sunt mai accentuate în zilele ploioase și cu umiditate crescută.

Desigur sunt simptome nespecifice, care pot fi puse și în seama altor cauze. Totodată aceste frecvențe pot fi și subdimensionate prin obișnuința persoanei cu disconfortul. Cu frecvențe diferite (de la 0,8-18%) aceste semne sunt mai frecvente la reîntoarcerea în atmosfera poluată și mai frecvent de către bărbați dar nesemnificativ statistic ($p=0,083$, $RR=1,22$, la IC 95%), asemănător altor studii.^{4,5}

Din cauza mirosului și prafului, 49,6% din persoanele anchetate declară că nu pot aerisi locuința; proporția este de fapt mai mare, dacă luăm în considerare că femeile cele care - de regulă - fac acest lucru; astfel 122 femei (83,6%) declară că nu pot aerisi și 63,7% declară că nu pot face aceasta frecvent (de mai multe ori/săptămână). Un procent de 45,4% din anchetați au declarat că mirosurile neplăcute au împiedicat joaca copiilor afară, de altfel doar în 15,3% din cazuri existând un spațiu verde în vecinătate.

La aceste aspecte adăugăm prezența insectelor de disconfort (muște, țânțari, gândaci) și a rozătoarelor

care pot fi vectori ai unor îmbolnăviri transmisibile:

Dacă frecvența infestării apartamentelor cu gândaci nu procentual mai mare decât în alte apartamente și zone iar prezența țânțarilor poate fi întâlnită și în alte cartiere, prezența muștelor (în proporție de aproape 50%) poate fi pusă în relație cu vecinătatea depozitului de reziduuri menajere.

Chestionarea subiecților asupra mirosurilor neplăcute arată următoarele (Tabelul VI).

În primul rând este implicat depozitul controlat de steril de către 73% din persoane, 50% le pune pe seama zonei de minerit și cu proporții mai mici de stația de epurare, punctele gospodărești de colectare a reziduurilor, subsolurilor neîntreținute și circulația auto. Între cele 2 cauze clasate pe primele două locuri, diferența este puternic semnificativă (test $\chi^2=31,9$, $p<0,001$).

Determinările de poluanți atmosferici în vecinătatea depozitului arată în probe momentane depășiri de 2-10 ori ale CMA (concentrației maxime admise) pentru pulberile sedimentabile, CO, NH₃, H₂S, nivele ce se mențin peste CMA pentru pulberi, H₂S, și parțial CO și în zonă locuită cu indici generali de poluare peste limita admisă. Poluarea solului cu metale grele diminuează în concentrații odată cu depărtarea de depozit, similar altor studii naționale.^{8,10,11}

CONCLUZII

Întrucât depozitele de reziduuri și zona de minerit pot reprezenta surse de poluare a elementelor de mediu, studiul nostru a avut ca obiective să evalueze discomfortul generat de vecinătatea unui astfel de depozit și de relația dintre unele aspecte ale sănătății și poluarea ambientală din Cataractele Lotrului.

Pe un eșantion probabilistic de persoane adulte din localitate se descriu puternice acuze de discomfort, frecvente și considerate insuportabile ca intensitate și puse pe seama depozitului de reziduuri din vecinătatea localității.

Principalele manifestări de discomfort sunt legate de expunerea la praf, mirosuri dezagrabile și zgomot.

Dintre simptome menționăm lăcrimarea, tusea și cefaleea, respectiv dintre afecțiunile se remarcă cele cardiovasculare, digestive și respiratorii, în relație cu expunerea la poluarea ambientală.

Cele mai sensibile la expunere sunt femeile și copiii.

La toate aceste aspecte de discomfort și afectare a sănătății, se adaugă și condițiile de locuit precare și statutul socio-economic redus, din zona monitorizată.

BIBLIOGRAFIE

1. BERCA M – *Ecologie generală și protecția mediului*, Ed CERES, București, 2000, 279-280.
2. IONAȘCU GH S – *Aspecte ale ecologiei așezărilor umane*, Revista de Mediu, București, 1998, 2:25-26.
3. IONUT C ET AL – *Compendiu de igienă*, Ed Med Universitară „Iuliu Hateganu”, Cluj-Napoca, 2004, 39.
4. MIRESCU F, CHIRIAC M – *Aspecte privind impactul depozitelor de deșeur menajere și industriale asupra factorilor de mediu în România*. Mediul înconjurător, 2003, 4:63-66.
5. VARTOLOMEI C – *Ancheta de discomfort – metodă auxiliară de studiu a influenței aerului asupra populației. Aplicații în zona Combinatului Chimic Borzești*, Ses Șt ASM. București, 2007, 13-16.
6. VASILOV M – *Prevalența simptomelor respiratorii la copii 7-11 ani – sinteză pe Moldova*, 1996.
7. TARCEA M – *Ecologie medicală*, Ed University Press, Târgu Mureș, 2006, 14-16.
8. VASILE D SI COLAB – *Mineritul vâlcean – realități și cerințe de protecția mediului*, Rev Simpozionului „Mineritul românesc”, Cluj-Napoca, 1996, 250-255.
9. *** – *Programul de Guvernare 2000-2008 – Politică privind protecția mediului înconjurător*, 2004, cap. 18.
10. *** – *Raport privind starea generală a mediului înconjurător în județul Vâlcea*, Agenția de Protecție a Mediului, Rm Vâlcea, 2005.
11. *** – *Studiu de impact – Baza turistică Vidra-Purru*, Agenția de Protecție a Mediului, Rm Vâlcea, 1992.
12. *** – *Ordinul nr. 536/1997 al Ministrului Sănătății pentru aprobarea Normelor de igienă și a recomandărilor privind mediul de viață al populației*, publicat în MO nr 140/03 07 1997.
13. *** – *Hotărârea de Guvern nr. 162/2002 (transpune Directiva nr. 99/31/EC) privind depozitarea deșeurilor*, publicată în MO nr. 164/07.03.2002.

Tehnica „tubularized incised plate” versus tehnica Duplay, în tratamentul hipospadiasului

Horea Gozar¹, Angela Borda², Virgil Gliga²

Scop: Compararea unei tehnici, mai nou introduse, tubularized incised plate (TIP), cu tehnica mai des utilizată în trecut, cea descrisă de Duplay.

Material și metodă: Au fost studiate cazurile de copii operați prin cele două procedee chirurgicale în Clinica Chirurgie Pediatrică Tg.-Mureș. Este un studiu de tip caz-martor. Au fost formate două loturi. Unul cuprinde un număr de 26 de copii, care au fost operați prin tehnica TIP, celălalt lot cuprinde un același număr de copii, ultimii 26, operați prin tehnica Duplay. Cei operați prin tehnica TIP au fost internați în anul 2007, cei operați prin tehnica Duplay, în cursul anului 2006. O operație a fost considerată reușită, atunci când s-a putut realiza o neouretră corespunzătoare, până la nivelul virfului penisului și nu s-au constatat complicații, reprezentate de dehiscența plăgii sau fistulă uretrală.

Rezultate: Vîrsta medie a celor operați cu tehnica TIP a fost de 5,53 ani, iar a celor operați cu tehnica Duplay, de 6,34 ani. În primul lot (operația TIP), s-au constatat 7 complicații (6 cazuri de fistule uretrale și un caz de dehiscență a plăgii), procentul de reușită fiind de 73,07 %. În al doilea lot (operația Duplay), s-au constatat 16 complicații (5 fistule și 11 dehiscențe ale plăgii), procentul de reușită fiind de 38,46 %.

Concluzii: Tehnica TIP este de fapt o îmbunătățire a tehnicii Duplay, dar este superioară acesteia. Atît numărul complicațiilor este semnificativ mai redus, cît și tipul acestora, predominând fistulele uretrale și nu dehiscențele complete ale plăgilor.

Cuvinte cheie: hipospadias, TIP, Duplay

Objective: To compare a new technique called tubularised incised plate (TIP) with another one performed in the past, the Duplay technique.

Material and Method: We have studied children we have operated on with the two techniques at our clinic. We performed a case-control study by forming two groups. One of them containing the case of 26 children, operated on with the TIP technique and the other group with the same number of children (26), operated on with the Duplay technique. Those who were treated with the TIP technique, were hospitalized in 2007 and those who were treated with the Duplay technique, were hospitalized in 2006.

The operation was considered a success when we reconstructed a new urethra, to the tip of the penis, and we didn't have complications, represented by fistulas and dehiscences of the wound.

Results: The average age of those treated with the TIP technique was of 5.53 years, and 6.34 years for those treated with the Duplay technique. The first group (TIP operation) presented 7 complications (6 fistulas and one dehiscences of the wound), the percentage of success being of 73.07 %. Within the second group (Duplay operation), we found 16 complications (5 fistulas and 11 dehiscences of the wound), the percentage of success was of 38.46 %.

Conclusions: The TIP technique is in fact an improvement of the Duplay technique, but it is better. We found fewer complications using the TIP technique, which were mostly fistulas and not dehiscences.

Key words: hypospadias, TIP, Duplay

Hipospadiasul este o malformație congenitală, caracterizată prin deschiderea anormală a orificiului uretral pe fața ventrală a penisului. Acest orificiu uretral poate fi situat pe toată lungimea penisului, de la gland la scrot sau chiar la nivelul perineului.⁵

Cura hipospadiasului a fost o provocare pentru mulți medici, din cele mai vechi timpuri. Încă din antichitate, au fost descrise probleme urinare și raportul sexual deficient ce însoțesc această malformație. În acele timpuri se practica rezecția peniană, distal de orificiul uretral.

Nu au existat mari progrese până în secolul XIX. În 1869, Thiersch a descris un procedeu pentru cura epispadiasului, utilizând lambouri cutanate laterale, ce circumscriu orificiul uretral. În 1874, Duplay a preluat procedeul și l-a adoptat pentru cura hipospadiasului, realizând uretrotomia pe un cateter uretro-vezical.⁶ Procedeul era practicat în trei etape succesive: meatotomia, deflectarea și uretrotomia. În 1994,

Snodgrass a descris tehnica tubularized incised plate (TIP), acesta constituind o variantă îmbunătățită a tehnicii Duplay. Pe lângă modificările pe care le vom menționa ulterior, acest procedeu se realizează într-un singur timp operator.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost studiate cazurile de copii operați pentru hipospadias, prin două procedee chirurgicale: tubularized incised plate (TIP) și Duplay, în Clinica Chirurgie Pediatrică Tg.-Mureș. Este un studiu de tip caz-martor. Au fost formate două loturi. Unul cuprinde un număr de 26 copii, care au fost operați prin tehnica TIP, celălalt lot, cuprinde un același număr de copii, ultimii 26, operați prin tehnica Duplay. Cei operați prin tehnica TIP au fost internați în anul 2007, cei operați prin tehnica Duplay, în cursul anului 2006.

Tehnica Duplay: Timpul I- practicăm meatotomie prin incizie longitudinală pe fața ventrală a uretrei, 1-2 mm, după triturarea acesteia. În timpul II efectuăm deflectarea, prin incizie transversală pe fața ventrală a penisului, distal de orificiul uretral (în placa uretrală),

¹Spitalul Clinic Universitar de Urgență Tg.-Mureș

²Discipline de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Tg.-Mureș

Disciplina Chirurgie pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie Tg.-Mureș

eliberarea tesutului fibros, sutură longitudinală a plăgii, sondă uretro- vezicală. În timpul III se efectuează uretroplastia. După plasarea unei sonde uretro-vezicale, se practică o incizie în „U” pe fața ventrală a penisului, ce descrie cu 2 mm proximal orificiul uretral, prelungindu-se distal, către vârful penian. Se practică apoi uretroplastia pe sondă, cu suturi separate (de obicei polyglyconate monofilament, 5-0). Se acoperă apoi neouretra cu lambourile cutanate laterale, cu fire separate. Pansament simplu.^{3,6}

Tehnica TIP: Se efectuează într-un singur timp operator. Dacă este nevoie, se practică meatoplastia prin incizie longitudinală pe fața dorsală a uretrei. Se practică o incizie longitudinală mediană, în placa uretrală, de la orificiul uretral, la vârful penisului. Se plasează apoi o sondă uretro- vezicală (cel puțin 8 Ch.). Se plasează un garou la baza penisului, pentru a avea o sîngerare minimă în timpul operației. Se practică două incizii pe fața ventrală a penisului, lateral de cea mediană, unite la 2 mm proximal de orificiul uretral. Se delimitează două lambouri laterale, care se prepară. Cu acestea, se practică uretroplastia, pe sonda vezicală, cu fir de polyglyconat monofilament 6-0, cu sutură intradermică continuă sau fire separate. Se prepară un pedicul conjunctivo- vascular prepuțial, care e adus apoi ventral, ca un petec, pe sutura neouretrei și ancorat cu aceleași fire 6-0. Tegumentul penian dorsal fiind circumcis, se practică deflectarea (îndreptarea) penisului, dacă este necesar, prin plicatură dorsală peniană (două fire dispuse dorso- lateral). Se reface glandul și se practică plastia tegumentului penian. Sutura lambourilor peniene ventrale laterale. Pansament cu unguent antibiotic, cu penisul menținut procliv.^{6,9}

Operația e considerată reușită, atunci când s-a reconstruit o neouretră corespunzătoare, pînă la nivelul vârfului penisului și nu s-au constatat complicații.⁸ Acestea sunt reprezentate de dehiscența plăgii sau fistula uretrală. Controlul s-a efectuat la o lună de la intervenție, fiind rechemati apoi la șase luni și un an.

REZULTATE

Vârsta medie a celor operați cu tehnica TIP a fost de 5,53 ani, iar a celor operați cu tehnica Duplay de 6,34 ani. În cazul copiilor din primul lot (operați prin tehnica TIP), au fost zece cazuri cu hipospadias anterior (balanic sau peribalanic), 14 cu hipospadias penian (mediu) și 2 cazuri de hipospadias posterior (penian posterior, peno- scrotal). În cel de al doilea lot, au fost 14 cazuri de hipospadias anterior, 9 de hipospadias mediu și 3 de hipospadias posterior. Timpul necesar operației TIP a fost de 60- 80 de minute, iar cel al operației Duplay, de 60-70 de minute. Sonda uretro-vezicală a fost menținută, în ambele cazuri 7-10 zile. Au existat și cazuri când am fost nevoiți să îndepărtăm mai repede sonda vezicală (s- a colmatat).

În primul lot (operația TIP), au fost 15 copii la care uretroplastia s- a efectuat pentru prima dată și 11 la care a fost o reintervenție. În al doilea lot (operația Duplay),

au fost 13 copii la care uretroplastia s- a efectuat pentru prima dată și 13 la care a fost o reintervenție.

În primul lot (operația TIP) s- au constatat 7 complicații (6 fistule și o dehiscență a plăgii), procentul de reușită fiind de 73,07 %.

În al doilea lot (operația Duplay), s- au constatat 16 complicații (5 fistule și 11 dehiscențe ale plăgii), procentul de reușită fiind de 38,46 %.

La copiii din ambele loturi, la care operația a fost considerată reușită, aspectul cosmetic a fost satisfăcător. Cei cu operația TIP au fost toți circumciși. În cazul celor cu operația Duplay, unii au fost circumciși, la alții a fost păstrat prepuțul, pentru a fi utilizat la o eventuală plastie, în caz de nereușită.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Nu există nici o tehnică chirurgicală, utilizată în cura hipospadiasului, care să dea rezultate sigure, în toate cazurile. De aceea, au fost descrise pînă în prezent peste 300 de astfel de tehnici.⁵ Tehnica Duplay este o tehnică satisfăcătoare, relativ simplă, dar totuși cu un număr important de complicații. În plus necesită trei timpi operatori, deci trei internări, la diferențe de câteva luni.

Tehnica TIP reprezintă de fapt, o variantă îmbunătățită a tehnicii Duplay. Aduce în plus, câteva elemente: incizia mediană, longitudinală în placa uretrală, care scade semnificativ tensiunea din sutura neouretrei, reducând riscul dehiscenței și interpunerea unui strat intermediar, conjunctivo-vascular, din prepuț, peste neouretră, care poate preveni formarea fistulei. Deși sunt completări simple, sunt de mare efect. În plus garoul de la baza penisului permite efectuarea operației în condiții de sîngerare minimă.

Utilizarea firelor 6-0 la suturile intradermice sau piele, dau o cosmetică mai bună. Un avantaj important al acestei tehnici e că rezolvă toate problemele într-un singur timp operator, necesitînd deci o singură internare. Datorită acestei tehnici, s- a reușit și scăderea vârstei la care se realizează uretroplastia, așa cum se practică și pe plan mondial.^{1,5,6}

Se observă o diferență importantă a reușitei în cazul operației TIP (73, 07%), în comparație cu operația Duplay (38, 46%).

În literatură, reușita în operația TIP este cuprinsă între 65- 90%.^{4,7,8,11}

De asemenea, se observă și o schimbare în tipul complicațiilor. Dacă în cazul operației Duplay se produceau dehiscențe complete ale uretrei, datorate edemului și tensiunii din firul de surură, în cazul operației TIP, complicațiile sunt reprezentate aproape exclusiv de fistule uretrale. Acestea sunt în general de mici dimensiuni și necesită o cură.

Ambele tehnici chirurgicale pot fi utilizate în tratamentul hipospadiasului, atât a celui proximal, cât și a celui distal. Ambele sunt intervenții care necesită concentrare, migală. Pot fi utilizate ca primă operație sau în caz de reintervenție. Totuși, procedeul TIP, prin rata mult mai redusă de complicații, număr mai mic de spitalizări, cosmetică îmbunătățită, s- a impus în clinica noastră.

BIBLIOGRAFIE

1. Ashcraft KW, Holcans GW, Murphy JP - *Pediatric Surgery*, Edition 4, Elsevier Saunders, 2005, 807-830.
2. Decter RM, Franzoni DF - *Distal hypospadias repair by the modified Thiersch- Duplay technique with or without hinging the urethral plate: a near ideal way to correct distal hypospadias*, J Urol, 1999, 162:1156-1158.
3. Dogra BB - *One stage repair in hypospadias by preputial island flap technique*, Indian Journal of Plastic Surgery, 2003, 36(1):18-22.
4. El-Sherdiny MT, Hotez AT, Dawada MS et al - *Comprehensive analysis of tubularized incised- plate urethroplasty in primary and re-operative hypospadias*, BJU International, 2004, 93:1057-1061.
5. Gatti JM - *Hypospadias*, e- medicine, 2007.
6. Hadidi AT, Azmy AF - *Hypospadias Surgery*, Springer, 2004, 120-164.
7. Palmer LS, Palmer JS, Franco - - *The Long Snodgrass: Applying the tubularized incised plate urethroplasty to penoscrotal hypospadias in 1- stage or 2- stage repairs*, J Urol, 2002, 168:1748-1750.
8. Samore MA, Malik MA, Iqbal Z - *Management of distal hypospadias: Mathieu's repair versus tubularized incised plate urethroplasty*, Pakistan Journal of Surgery, 2006, 22(3): 154-158.
9. Soudgrass W - *Tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias*, J. Urol, 1994, 151:464.
10. Touvichien L, Niramis R - *Tubularized incised plate urethroplasty in hypospadias repair: experience at Queen Sirikit National Institute of Children Health*, J Med. Assoc Thai, 2003, 86(3): S522-S530.
11. Yun Z, Jinxing L, Go T - *Snodgrass procedure for primary hypospadias repair*, International Journal of Urology, 2002, 9(4):215- 218.



Corelația dintre estrogeni și obezitate în menopauză

Anisie Năsălean, Camelia Gliga

Schimbarea compoziției corporale la menopauză poate fi cauzată de descreșterea estrogenilor circulanți și a creșterii relative a raportului androgeni/estrogeni. Hormonii steroizi sexuali au influență asupra metabolismului, acumulării și distribuției țesutului adipos.

Înainte de menopauză ovarul este principala sursă de estrogeni. După menopauză, când sursa ovariană încetează, țesutul adipos este cea mai importantă sursă de estrogeni, rezultată din conversia androgenilor.

În acest studiu se arată creșterea estrogenilor serici cu masa corporală.

Cuvinte cheie: menopauză, estrogeni, obezitate

Changes in body composition at menopause may be caused by decrease in circulating estrogen, the relative increase in the androgen-estrogen ratio. Sex steroid hormones are involved in the metabolism, accumulation and distribution of adipose tissues.

Before menopause, the ovaries are the primary source of estrogen. After menopause when the ovaries stop producing hormones, fat tissue becomes the most important estrogen source, resulting by androgen.

The study showed that serum estrogen levels rises to the body mass.

Key words: menopause, estrogen, obesity

Estradiolul este hormonul feminin cel mai important. El este dominant în perioada premenopauzală. Climacteriul este caracterizat prin scăderea bruscă a nivelurilor de estrogeni, în principal de estradiol. În menopauză au loc modificări importante în originea și tipul estrogenilor circulanți. Deși secreția ovariană în ceea ce privește estrogenii devine neglijabilă în sângele femeilor există estrogeni. Acest paradox se datorează abilității tisulare de a aromatiza androgenii ovarieni și suprarenalieni.

Cea mai mare parte a aromatizării se petrece la nivelul țesutului adipos.

Majoritatea lucrărilor din literatură susțin că există o corelație semnificativă între nivelurile de estrogeni la menopauză și masa adiposă.

Obiective. În lucrarea de față ne-am propus studierea nivelurilor de estradiol la paciente în menopauză în raport cu indicii de masă corporală (IMC), cu gradul și tipul obezității și în funcție de numărul de ani de menopauză. Indicii de masă corporală exprimă cel mai bine masa adiposă. În acest sens am utilizat IMC pentru a caracteriza surplusul de masă adiposă, gradele obezității.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a făcut pe un număr de 131 paciente în menopauză, cărora li s-a determinat, indicii de masă

corporală, raportul talie/șold și estradiolul seric. Pacientele au fost împărțite în funcție de indicii de masă corporală (IMC) în cinci grupe: normoponderale, supraponderale, obeze gradul I, II și III. În funcție de raportul talie/șold pacientele supraponderale și obeze au fost împărțite în ginoide și androide. Studiul a cuprins paciente în menopauză (după un an de amenoree) într-un interval de 5 ani.

Având în vedere că estradiolul este hormonul feminin cel mai important am studiat nivelurile acestuia la tot lotul și comparativ între grupele de paciente normoponderale cu supraponderalele și obeze, în funcție de topografia țesutului adipos, dar și în funcție de numărul de ani de menopauză.

Datele au fost culese și analizate respectând fișa de examinare inițială, criteriile de includere și excludere din lot.

REZULTATE

Nivelele estradiolului (E2) la tot lotul. În urma studiului am constatat următoarele: valorile medii ale întregului lot au fost de 15,19 pg/ml, limitele valorilor estradiolului întregului lot au fost cuprinse între 0,15-52,80 pg/ml. Valoarea normală a estradiolului în menopauză este de: E2 < 60 pg/ml. Nivelele de estradiol plasmatic la întreg lotul se încadrează în valori de menopauză ($p < 0,0001$). 95% Interval de confidență: 13,06-17,32 (Figura 1.).

Nivelele E2 în funcție de IMC, tipul de adipozitate și corelația dintre ele.

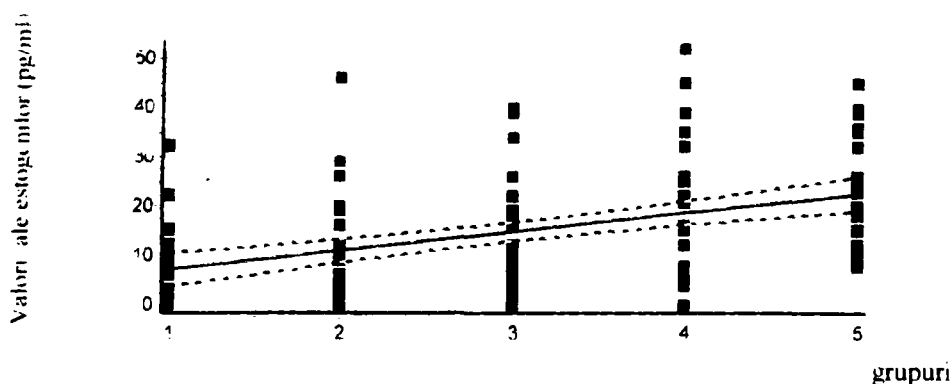


Figura 1 Nivelele estrogenilor repartizate pe grupe

Tabelul 1. Nivelele minime, maxime și medii de estradiol (pg/ml) în funcție de IMC

BMI	Normo-ponderale	Supra-ponderale	Obeze Gr.I	Obeze GrII	Obeze GrIII
Număr pacienți	23	30	30	25	23
Valori minime	0,6700	0,1900	0,1500	0,2100	8,6
Valori maxime	32,28	46,03	40,21	52,80	45,03
Valori medii	8,719	11,72	13,34	18,9	24,55
Interval de confidență	5,446-11,99	7,894-15,55	9,320-17,36	12,69-25,11	19,62-29,48

Nivelele E2 la pacienți normoponderale. Am constatat că paciențele normoponderale au cele mai scăzute valori de estradiol comparativ cu celelalte paciențe ale lotului. Valorile minime ale paciențelor sunt de 0,670pg/ml iar cele maxime de 32,28pg/ml. Valorile medii au fost de 8,719 sunt cele mai mici valori medii de estradiol din lot. 95% interval de confidență: 5,446-11,99.

Nivelele E2 la pacienți supraponderale. Valorile minime sunt de 0,190pg/ml, iar maxime de 46,03pg/ml, valorile medii sunt de 11,72pg/ml. 95% interval de confidență: 7,894-15,55. Valorile E2 sunt ceva mai crescute față de normoponderale, dar nu semnificativ.

Nivelele E2 la pacienți obeze gr. I. Am găsit că valorile E2 la paciențele obeze de gradul I sunt mai crescute decât la paciențele supraponderale, cu valori cuprinse între 0,150-40,21pg/ml. Media valorilor fiind de 13,34pg/ml. 95% interval de confidență: 9,320-17,36.

Nivelele E2 la pacienți obeze gr. II. Nivelele E2 sunt mai crescute decât la obezele gr.I. Valorile minime au fost de 0,210pg/ml iar cele maxime de 52,80pg/ml. Media valorilor estradiolului este de 18,90 mult superioară paciențelor obeze gradul I. 95% interval de confidență: 12,69-25,11.

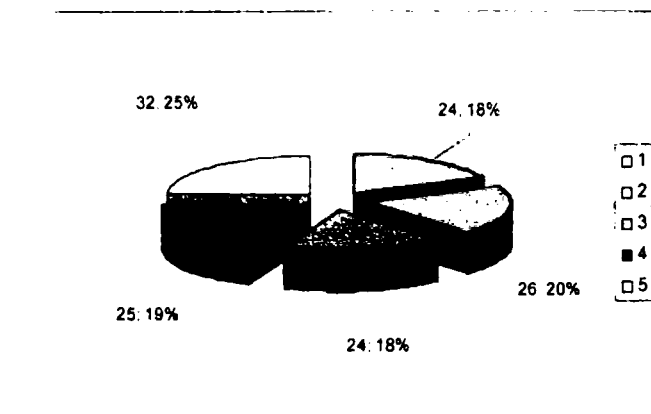


Figura 2. Repartiția pacienților în funcție de număr ani de menopauză (1-5 ani)

Nivelele E2 la pacienlele cu obezitate. La pacienlele obeze de gradul III nivelele E2 sunt cele mai crescute din lot. Minima valorilor de estradiol am găsit-o de 8,60pg/ml, iar limita maximă de până la 45,03pg/ml. Media valorilor de 24,55 încadrându-se peste limita de referință (20) ale acestora. 95% interval de încredință 19,62-29,48. Nivelele cele mai crescute de estradiol sunt prezente la pacienlele cu obezitate gr.II și III, dar ele rămân la valori de menopauză, adică sub 60,0pg/ml.

Nivelele E2 la pacienlele cu dispoziție ginoiă și androiă a adipozității.

Între cele două tipuri de distribuție a adipozității nivelele estradiolului sunt mai crescute la tipul protoid. Valorile medii ale nivelelor de estradiol la ginoide am găsit-o de 12,224 iar la cele androide de 17,469. Am constatat o diferență de 5,245 între nivelele estradiolului la pacienlele androide și ginoide, care este o diferență semnificativă ($p=0,0149$). Dispunerea androiă a adipozității se asociază cu un risc crescut de apariție a tulburărilor metabolismului lipoproteinelor și glucidic, hipertensiunii arteriale și a bolii cardiace ischemice, putându-se considera un adevărat marker clinic.¹²

Nivelele E2 în funcție de număr ani de menopauză. Pacienlele au fost împărțite pe o perioadă de 5 ani (Figura 2).

Am constatat că estradiol plasmatic scade o dată cu creșterea anilor de menopauză. Chiar dacă la obeze am găsit nivele mai crescute de estradiol în primii 3 ani de menopauză, la 5 ani nu există nici o paciență care să mai prezinte nivele crescute de estradiol, iar la 4 ani există una singură.

DISCUȚII

Nivelele E2 în funcție de BMI, tipul de adipozitate și corelația dintre ele. Cele mai multe pacienle ale lotului au avut valori sub 20pg/ml. Pacienlele normoponderale au cele mai scăzute valori de estradiol comparativ cu celelalte pacienle ale lotului. Nivelele estradiolului cresc cu creșterea gradului de obezitate.

Rezultate asemănătoare au obținut și o serie de cercetători ca: *Abate Nicola* într-un studiu publicat în 2002 în *JCEM*¹, *Lovejoy J.C* într-un studiu referitor la influența menopauzei asupra obezității¹³, *Flynn M.*, et al într-un studiu despre etiologia obezității⁷ și *Mayes J.S.*¹⁴, demonstrând influența masei corporale, respectiv a masei grase asupra nivelelor estrogenilor și consecințele acestora, autori care au arătat desigur printre alții că țesutul adipos are un rol esențial în menținerea unor nivele de estrogeni care rezultă în urma aromatizării androgenilor în țesutul adipos. *Chakraborty Tandra R. and Chakraborty Sanjoy*⁴ demonstrează influența estrogenilor asupra adipozității și invers influența acesteia asupra nivelelor estrogenilor.

Creșterea nivelelor estrogenilor la pacienle obeze în perioada menopauzală au un impact major asupra sănătății, în principal în dezvoltarea patologiei maligne mamare⁸, și a cacerului endometrial datorită creșterii estrogenilor neantagonizați de progesteron.¹⁵

Răspunsul endocrin la creșterea nivelului estrogenilor este menținut și în perioada postmenopauzală în condiție expunerii la estrogeni (receptori sunt în continuare prezenți).

Între cele două tipuri de distribuție a adipozității nivelele estradiolului cele mai crescute le-am găsit la pacienlele cu dispoziție androiă a adipozității.

Influența tipului de dispoziție a adipozității asupra nivelelor de estrogeni a fost arătată și de alți autori în unele studii: *Leenen R. Van der Kooy K.*, et al¹⁶, *Lovejoy J.C.*, *Mayes J.S.*, *Watson G.H.*¹⁷ și care au obținut rezultate comparabile cu ale noastre.

Schimbările metabolice cele mai profunde sunt legate de obezitatea androiă care asociază modificări metabolice mai profunde și factori de risc cardiovasculari multipli.¹⁸

Dispunerea regională a adipozității este influențată de hormonii sexuali¹⁹, de raportul androgeni-estrogeni¹³, are un determinism geneti¹⁸, de activitatea lipoproteinlipazei de glucocorticoizii, hormonul de creștere, insulina, factorul de creștere IGF-1.⁶

Sursele de estrogeni în menopauză. Estradiolul produs de ovar este cel mai puternic estrogen. La femeia adultă: mai mult de 95% din estradiolul seric(E2) și majoritatea estronei(E1) sunt derivate din secreția ovariană. Conversia periferică a precursorilor steroizi în estrogeni este responsabilă de restul estrogenilor circulanți.

La menopauză majoritatea estrogenilor circulanți rezultă din conversia periferică a androstendionului de origine suprarenaliană (85%) și ovariană (15%), sau din a testosteronului de origine ovariană(50%) și suprarenaliană, în țesutul adipos, muscular, ficat, măduvă osoasă, creier, rădăcina firelor de păr. Deși nu se cunoaște exact cu ce procent contribuie fiecare, se știe că mușchii și țesutul adipos contribuie cu 30-35%. Prin urmare multiple țesuturi periferice, pot sintetiza E1 din hormoni steroizi C19 circulanți, iar E2 poate fi sintetizat direct din testosteron. Deși rata conversiei este de 1-2% cantitatea de steroizi sexuali generată este apreciabilă. Estradiolul mai provine și din conversia estronei, estrogenul dominant al menopauzei din punct de vedere cantitativ. Nivelul estronei este mai mare în menopauză și se aseamănă cu nivelurile circulante premenopauzale din faza foliculară precoce. Și estrona provine din conversia periferică a precursorilor androgenici.

Locul principal al conversiei androgenilor în estrogeni este țesutul adipos. Rata biosintezei estrogenice extragonadale este mai crescută la persoanele obeze. Țesutul adipos este considerat un organ endocrin, deoarece el prezintă receptori pentru o serie de hormoni, și la rândul său poate să sintetizeze hormoni.⁵

În menopauză se produce în același timp o scădere a SHBG(sex hormone-binding globulin) proteina de legare a hormonilor sexoizi, astfel că la femeile obeze există un exces de estrogeni liberi, pe fondul existenței unui exces estrogenic în general.

La femeile slabe nivelele de estrogeni circulanti în menopauză sunt mai scăzute, crescând riscul de osteoporoză, datorită scăderii conversiei periferice, având o masă adiposă mai scăzută.

Vârsta de intrare în menopauză este mai timpurie la femeile slabe decât la cele grase care convertesc androgenii în estrogeni iar instalarea menopauzei este mai tardivă în comparație cu cele normoponderale.

Ca un prim efect al scăderii estrogenilor este creșterea ponderală. Efectul de creștere în greutate este cu 10-15% în primii ani de menopauză la majoritatea femeilor. Depunerea grăsoasă este prima modificare a metabolismului lipidic întâlnită în climacteriu.¹⁴

Important de subliniat că deși obezele au un nivel crescut de estrogeni aceștia nu le conferă protecție față de simptomele specifice menopauzei.

În menopauză raportul androgeni/estrogeni se modifică în favoarea androgenilor.¹⁵

Cu avansarea în vârstă, producția de precursori androgenici scade, ceea ce antrenează o scădere a nivelurilor de estrogeni.

Nivelele E2 în funcție de număr ani de menopauză. Am urmărit nivelele de estradiol în primii ani de menopauză, în intervalul ce corespunde cu „fereastra de oportunitate”, (50-55 ani). Fereastra de oportunitate estrogenică este perioada imediată intrării în menopauză ce corespunde cu perioada când endoteliul vascular este încă indemn și placa de aterom nu este constituită. Cu creșterea numărului de ani de menopauză nivelele E2 scad progresiv.⁶ La 5 ani nu există nici o pacientă care să mai prezinte nivele crescute de estradiol, iar la 4 ani există doar una singură. Aceasta ar corespunde deja cu scăderea nivelului androgenilor după 3 ani de menopauză datorită scăderii gonadotropilor, care să stimuleze stroma ovarului de unde ar rezulta o producție mai mare de androgeni. Ideea interpretării rezultatelor și în funcție de numărul de ani este menționată și de alți autori: *Foth D., Römer Th.* (8); demonstrează prezența androgenilor crescuți în raport cu estrogenii scăzuți postmenopauzal și mai ales prezența hiperandrogeniei rolul androgenilor ca principală sursă de estrogeni în urma aromatizării lor în țesutul adipos.

Din studiu derivă importanța semnalizării unor modificări în constelația hormonilor sexuali, în cazul de față al estrogenilor, și rolul țesutului adipos în generarea de estrogeni, și importanța acestor modificări cu intrarea în menopauză. Creșterea procentului de masă grasă în organism reprezintă un important factor de risc metabolic și se însoțește de apariția mai frecventă a diabetului zaharat, a bolii cardio-vasculare și a accidentelor vasculare.^{2,13}

CONCLUZII

-Am găsit o puternică corelație între nivelele estrogenilor (respectiv estradiol) și masa adiposă, respectiv masa corporală.

-Nivelele estrogenilor cresc cu creșterea masei corporale.

-Cele mai mari nivele de estrogeni le-am întâlnit la obeze.

-Nivelele estrogenilor sunt mai mici la femeile androide

-Cele mai scăzute niveleuri de estrogeni le-am găsit la normoponderale

-Cu creșterea anilor de menopauză nivelele estrogenilor scad situându-se la valori mici, chiar și la pacientele obeze.

-Cele mai crescute nivele de estrogeni le-am găsit doar în primii ani de menopauză.

-Nivelele estradiolului se interpretează în funcție de masa corporală dar și în funcție de numărul de ani postmenopauzal.

-Pacientele cu masă adiposă mai mare, respectiv estrogenii crescuți, au risc crescut de dezvoltare neoplazii.

Managementul pacientelor în menopauză cu obezitate include în primul rând scăderea ponderală

BIBLIOGRAFIE

1. ABATE NICOLA - *Sex steroid hormones, upper body obesity and insulin resistance*, JCEM, 2002, 87(10):4522-4527
2. BLAJ Ș, JURCUȚ C et al - *Body mass index (BMI) and cardiovascular risk factors - which are the high risk patients?* 2nd Regional ISPNE Congress, Bucharest, România, 2002.
3. CHAKRABORTY TANDRA R AND CHAKRABORTY SANJOY - *Estrogen receptors in obesity and their signaling pathways*, The FASEB Journal, 2007, 21:785.3.
4. CHARISEE A LAMAR, JOANNE F DORGAN et al - *Serum sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women*, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, Vol 12, 380-383, 2003.
5. COOKE PAUL S AND NAAZ AFIA - *Role of Estrogens in Adipocyte Development and Function*, Experimental Biology and Medicine, 2004, 229:1127-1135.
6. DUNCEA ILEANA, BLENDREA MIHAELA CARMEN - *Obezitatea - Corelații endocrinometabolice*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1999, 9-16, 42-51, 151-169.
7. FLYNN M, GOLDBERG G, PRENTICE A ET AL - *Aetiology of obesity III: Critical periods for the development of obesity*, in: Obesity: The Report of British Nutrition Foundation Task Force, Ed Blackwell Science, Oxford, 1999, 45-60.
8. FOTH D, ROMER TH - *Postmenopausal hyperandrogenemia (Android obesity, Insulin Resistance, Diabetes Mellitus) and Therapeutic consequences*, Menopause & Andropause, 2001, 159.
9. KAHN BB - *Obesity and insulin resistance*, J Clin invest, 2000, 106(4):473-48.
10. KOPELMAN GP - *Effects of Obesity on Fat Topography: Metabolic and Endocrine Determinants*, in: Kopelman PG, Stock MJ: Clinical Obesity, Blackwell Science, 1998, 158-171.
11. LECERF JM - *Poids et obésité*, Editura John Libbey Eurotext, Paris, 2001, 118-191.
12. LEESEN R, VAN DER KOOY K, SHIDELL JC et al - *Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1994, 78:1515-1520.
13. LOVEJOY JC - *The menopause and obesity*, Prim Care, 2003, 30(2):317-325.
14. MAYES JS, WATSON GH - *Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity*, Blackwell Synergy - Obesity Reviews, 2004, vol 5, Issue 4, 197-216.
15. MUȘTEANU P, PAUN DIANA, DUMITRACHE C - *Obezitatea*, Asociația de Endocrinologie Clinică din România, Institutul de Endocrinologie Cl Parhon, 2005, 2-17.
16. PCRUSSE L - *Les bases génétiques de l'obésité humaine: résultats des études d'épidémiologie génétique*, Annales d'Endocrinologie, Obésité et génétique. Supplement au no.6, Vol 61, 2000, 24-30.

Tratamentul hipolipemiant la pacienții cu insuficiență renală cronică hemodializată

I. Hosu¹, G. Popescu G², Violeta Roman², Carmen Căldăraru³, Z. Brassai¹, A. Dogaru³, L. Lazăru²

Obiectiv: Acest studiu a dorit să urmărească efectul tratamentului cu atorvastatin, vitamina E (alfa tocoferol), individual și combinat asupra lipoproteinelor și asupra stresului oxidativ la pacienții dializați. Studiul a fost de tip dublu orb randomizat placebo controlat, pacienții fiind preluați din Centrul de Hemodializă Târgu-Mureș.

Metoda: lotul de pacienți a fost constituit din 44 de bolnavi hemodializați, non diabetici, aflați în tratament cronic substitutiv renal, fara complicații majore cardiovasculare. Tratamentul a fost urmarit timp de 12 săptămâni, pacienții fiind împărțiți în 4 loturi: grupul 1- tratament cu atorvastatin 40 mg plus placebo alfa tocoferol o dată/zi, grupul 2- 800 UI alfa tocoferol plus placebo atorvastatin o dată/ zi, grupul 3- 40 mg atorvastatin plus 800 UI alfa tocoferol o dată/zi, grupul 4- placebo atorvastatin plus placebo alfa tocoferol o dată/zi. Modificările nivelului lipidic și stresul oxidativ au fost urmărite la debutul studiului și după 12 săptămâni de tratament. Rezultate: tratamentul cu atorvastatin reduce colesterolul total (CT), trigliceridele (TG), LDL-colesterolul, apoB și nivelul LDL oxidate cu 30-43%. Suplimentarea tratamentului cu alfa tocoferol deși în vitro scade nivelul LDL oxidate, în cadrul studiului nu a avut efecte asupra profilului lipidic. Nu s-au constatat efecte secundare. Concluzii: tratamentul cu atorvastatin este eficient în scăderea CT, TG, LDL-colesterolului și LDL-oxidate în rândul pacienților hemodializați, fiind o măsură eficientă în reducerea riscurilor cardiovasculare la acești pacienți. Suplimentarea tratamentului cu vitamina E- alfa tocoferol are un efect mai mult în vitro asupra oxidabilității LDL.

Cuvinte cheie: dislipidemie, hemodializă, statine

OBJECTIVES: The objective of this study was to examine the effects of treatment with atorvastatin, alpha-tocopherol and the combination of both, on lipoproteins and oxidative stress in dialysis patients. **DESIGN AND SETTING:** This double-blind randomised placebo-controlled trial was performed at the dialysis department of a non-university hospital. **SUBJECTS, INTERVENTION AND MEASUREMENTS:** A total of 44 clinically stable, non-diabetic patients on dialysis therapy (23 on haemo- and 21 on peritoneal-dialysis) without manifest cardiovascular disease were included in this study. They were randomised for treatment during a period of 12 weeks with 40 mg atorvastatin + placebo alpha-tocopherol (group 1) once daily, 800 IU alpha-tocopherol + placebo atorvastatin once daily (group 2), 40 mg atorvastatin + 800 IU alpha-tocopherol once daily (group 3), or placebo atorvastatin + placebo alpha-tocopherol once daily (group 4). Assessment of lipid profile and oxidative stress was performed at the start of the study and after 12 weeks of treatment. **RESULTS:** Treatment with atorvastatin reduced total cholesterol, triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, apolipoprotein B (apoB) and levels of oxidised LDL (oxLDL) with 30-43%. It had no influence on LDL oxidisability. Additional supplementation with alpha-tocopherol had no effect on lipid profile and oxLDL levels but decreased in vitro LDL oxidisability. No side-effects were observed. **CONCLUSIONS:** Treatment with atorvastatin is effective in lowering plasma total cholesterol, TG, LDL, apoB and oxLDL in a population of stable dialysis patients and might therefore be an effective tool in improving the poor cardiovascular outcome in these patients. Supplementation of alpha-tocopherol to atorvastatin had beneficial effects on in vitro LDL oxidisability and might therefore be of additional value. Further research on the clinical effects of treatment with atorvastatin in combination with alpha-tocopherol is necessary.

Key words: dyslipidemia, hemodialysis, statine

Anomaliile lipidice sunt foarte frecvente la pacienții cu insuficiență renală cronică, având numeroase mecanisme patogenice.^{1,2,5,25} Profilul sanguin la pacienții hemodializați se caracterizează nu atât prin hipercolesterolemie, cât prin hipertrigliceridemie, HDL-colesterol scăzut, creșterea sdLDL și Lp(a)- toate acestea fiind fiind în parte aterogene.^{2,6} Pacienții cu dializă peritoneală au în schimb mai frecvent hipercolesterolemie.¹³

Ca și în cazul altor factori de risc, la pacienții uremici, studiile privitoare la relația dintre dislipidemie și afectarea cardiovasculară sunt puține la număr, de mică anvergură și cu rezultate contradictorii.^{10,16,18} Marile trial-uri prospective intervenționale, controlate lipsesc. În plus, o epidemie inversă se observă pentru colesterol, ca și pentru alți factori de risc, la pacienții cu insuficiență renală cronică: riscul maxim îl au cei cu colesterolemia mai mica de 150 mg/dl, dar acest aparent paradox ar putea fi explicat prin suprapunerea unor comorbidități ca malnutriția, inflamația sau insuficiența hepatică.^{19,24} De aceea, ghidurile de tratament elaborate de experții nefrologi se bazează în mare parte pe extrapolarea rezultatelor marilor studii

¹Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș
²Centrul de Hemodializă Târgu-Mureș

³Clinica de Nefrologie Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Dr. Hosu Ioan, Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență, str. Gh. Marinescu 50, Târgu-Mureș

din populația generală.^{27,33} Se recomandă determinarea profilului lipidic elementar (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride) la toți pacienții dializați, la intrare în dializă, apoi bianual.^{34,37} Dieta și terapia hipolipemiantă au drept obiectiv în primul rând un LDL-colesterol mai mic de 130 mg/dl, sau mai bine mai mic de 100 mg/dl, considerând că pacientul uremic un individ cu risc cu risc foarte înalt.^{29,36,41} Ca măsuri generale, se recomandă dieta săracă în grăsimi, exercițiile fizice și evitarea excesului ponderal. Statinele ar putea reprezenta medicația de elecție ca primă linie, fiind cele mai eficiente și mai bine tolerate.^{11,12,25}

În studiul de față am dorit să verificăm aceste calități ale unei statine cunoscute, cu eventuale asocieri care să modifice profilul lipidic, stresul oxidativ și să scadă riscurile cardiovasculare.

Afecțiunile cardiovasculare reprezintă cea mai importantă cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu insuficiență renală cronică dializați.^{3,6,12,30} Acești pacienți au un profil lipidic aterogen cu ascensionarea nivelului LDL și LDL oxidate.^{1,7,23} Tratamentul cu statine la pacienții fără afecțiuni renale au demonstrat o eficiență mare, scăzând evenimentele cardiovasculare, implicit crescând rata supraviețuirilor. În rândul pacienților dializați, statinele par a fi sigure și eficiente, scad nivelul lipidelor, scad LDL-oxidate și scad mortalitatea cardiovasculară.³⁶

Boala renală cronică și dializa sunt asociate cu o creștere a stresului oxidativ, cu rol important în aterogeneză.^{32,33,34} Ca atare, pacienții hemodializați

trebuie să beneficieze de o terapie antioxidantă eficientă.^{26,38} Suplimentarea tratamentului cu vitamina E la populația non renală are efecte benefice asupra stresului oxidativ.^{4,36,41} Pentru a înțelege efectele statinelor și vitaminei E s-a recurs la acest studiu dublu orb randomizat placebo controlat (atorvastatin și alfa tocoferol) la pacienți hemodializați, studiind efectul asupra nivelului lipoproteinelor și stresului oxidativ.

MATERIAL ȘI METODA

Am studiat 44 pacienți dializați în Centrul de Hemodializă Cronică Târgu-Mureș, fără complicații cardiovasculare majore. Nici un pacient nu utiliza tratament hipolipemiant la acel moment. Tratamentul a fost urmărit timp de 12 săptămâni, pacienții fiind împărțiți în 4 loturi: grupul 1- tratament cu atorvastatin 40 mg plus placebo alfa tocoferol o dată/zi, grupul 2- 800 UI alfa tocoferol plus placebo atorvastatin o dată/zi, grupul 3- 40 mg atorvastatin plus 800 UI alfa tocoferol o dată/zi, grupul 4- placebo atorvastatin plus placebo alfa tocoferol o dată/zi. Modificările nivelului lipidic și stresul oxidativ au fost urmărite la debutul studiului și după 12 săptămâni de tratament.

Laborator, măsurători

Probele de sânge au fost recoltate la începutul studiului și după 12 săptămâni de tratament. Pacienților li s-a recomandat o dietă hipolipemiant (ceai, suc, sandwich) în ziua recoltării de sânge. În hemodializă, recoltările s-au efectuat înainte de ședința de dializă. Sângele venos a fost recoltat în vacutainere cu EDTA, după care probele de sânge au fost îndrumate la laborator.

Tabelul nr. II (a, b, c, d) Rezultatele tratamentului cu (a) atorvastatin + placebo alfa tocoferol (grupul 1, n= 13), (b) alfa tocoferol + placebo atorvastatin (grupul 2, n= 10), (c) atorvastatin + alfa tocoferol (grupul 3, n= 11), (d) placebo atorvastatin + placebo alfa tocoferol (grupul 4, n= 10) la pacienții dializați

	Valori inițiale	12 săptămâni	Valori medii (%)	P
(a) Atorvastatin + placebo alfa-tocoferol (grupul 1, n = 13)				
Colesterol (mg dl ⁻¹)	196.1 ± 42.3	126.9 ± 34.6	-34	0.003
TG (mg dl ⁻¹)	333.3 ± 235.7	171.4 ± 166.6	-34	0.003
HDL-C (mg dl ⁻¹)	37.3 ± 11.5	36.1 ± 11.5	-1.9	0.834
LDL-C (mg dl ⁻¹)	100 ± 34.6	50 ± 30.7	-43	0.016
ApoB (mg dl ⁻¹)	101 ± 20	76 ± 24	-30	0.003
Timp de viață (min)	93 ± 21	94 ± 20	1.9	0.388
LDLox (U L ⁻¹)	46 ± 13	33 ± 11	-29	0.001
Raport LDLox/apoB (U g ⁻¹)	47 ± 12	48 ± 9.6	5.6	0.507
Vitamina E serică (μmol L ⁻¹)	36 ± 15	30 ± 13	-4.8	0.023
Vitamina E in LDL (μmol g ⁻¹ LDL proteine)	16 ± 4.2	15 ± 3.9	-5.5	0.117
(b) Alfa tocoferol + placebo atorvastatin (grupul 2, n = 10)				
Colesterol (mg dl ⁻¹)	184.6 ± 42.3	184.4 ± 38.4	1.9	0.798
TG (mg dl ⁻¹)	219.2 ± 131.5	201.7 ± 122.8	-4.2	0.477
HDL-C (mg dl ⁻¹)	36.5 ± 11.5	37.6 ± 11.5	4.8	0.635
LDL-C (mg dl ⁻¹)	103.8 ± 34.6	107.6 ± 38.4	4.4	0.445
ApoB (mg dl ⁻¹)	105 ± 38	113 ± 32	5.8	0.114
Timp de viață (min)	86 ± 17	98 ± 17	13	0.051
LDLox (U L ⁻¹)	41 ± 9.3	49 ± 14	17	0.015
Raport LDLox/apoB (U g ⁻¹)	42 ± 8.2	44 ± 7.5	9.8	0.110
Vitamina E serică (μmol L ⁻¹)	27 ± 4.6	51 ± 18	88	0.008
Vitamina E in LDL (μmol g ⁻¹ LDL proteine)	15 ± 2.7	21 ± 6.2	42	0.012

	Valori inițiale	12 săptămâni	Valori medii (%)	P
(c) Atorvastatin + alfa-tocoferol (grupul 3, n = 11)				
Colesterol (mg dl ⁻¹)	188.4 ± 46.1	119.2 ± 30.7	-37	0.003
TG (mg dl ⁻¹)	149.1 ± 87.7	122.8 ± 61.4	-9.9	0.047
HDL-C (mg dl ⁻¹)	56.1 ± 7.6	42.3 ± 7.6	-3.7	0.169
LDL-C (mg dl ⁻¹)	115.3 ± 34.6	53.8 ± 23.0	-55	0.003
ApoB (mg dl ⁻¹)	112 ± 24	71 ± 22	-35	0.004
Timp de viață (min)	88 ± 9.1	104 ± 12	19	0.003
LDLox (U L ⁻¹)	44.8 ± 8.4	32.8 ± 9.8	-28	0.004
Raport LDLox/apoB (U g ⁻¹)	42.6 ± 4.6	47.7 ± 4.2	13	0.021
Vitamina E serică (μmol L ⁻¹)	28.1 ± 9.3	40.1 ± 11	46	0.004
Vitamina E in LDL (μmol g ⁻¹ LDL proteine)	14.3 ± 2.0	23.3 ± 5.3	64	0.01
	Valori inițiale	12 săptămâni	Valori medii (%)	P
Colesterol (mg dl ⁻¹)	184.6 ± 42.3	188.4 ± 30.7	4.2	0.609
TG (mg dl ⁻¹)	228.0 ± 149.1	201.7 ± 105.2	-1.3	0.445
HDL-C (mg dl ⁻¹)	35.3 ± 11.5	35.3 ± 0.311.5	-0.8	0.878
LDL-C (mg dl ⁻¹)	103.8 ± 30.7	115.3 ± 30.7	12	0.028
ApoB (g L ⁻¹)	102 ± 36	113 ± 31	8.9	0.126
Durata de viață (min)	90 ± 13	89 ± 11	-0.7	0.683
LDLox (U L ⁻¹)	42 ± 12	43 ± 10	3.7	0.646
Raport LDLox/apoB (U g ⁻¹)	41 ± 7.8	39 ± 7.3	-4.4	0.241
vitamina E serică (μmol L ⁻¹)	29 ± 11	31 ± 11	5.7	0.333
Vitamina E in LDL (μmol g ⁻¹ LDL proteine)	14 ± 2.7	15 ± 3.2	9.8	0.326

valorile sunt exprimate ca medii ± SD
apoB, apolipoproteina B; LDLox, low-density lipoprotein oxidate; HDL-C, high-density lipoprotein colesterol; LDL-C, low-density lipoprotein colesterol; TG, triglyceride.

Profilul lipidic, creatinina, ureea, hemoglobina, apolipoproteina B, colesterolul total, HDL-colesterolul, trigliceridele au fost măsurate pe analizatorul Hitachi 917, LDL-colesterolul fiind calculat utilizând formula Friedwald. Apolipoproteina B a fost analizată pe un aparat Hitachi 912. LDL-oxidabilitatea a fost apreciată după recoltarea sângelui, LDL fiind izolate prin gradient de densitate la centrifugare într-o centrifugă SW 40, 18 ore, la 4 grade Celsius. Conținutul de proteine al fracțiunii LDL a fost măsurat, iar LDL oxidarea a fost apreciată după metoda Kleinvelde (CuSO₄). LDL oxidate plasmatice au fost determinate prin metoda Mercadia ox LDL kit.

Concentrația de vitamină E în ser a fost analizată prin metoda cromatografiei.

Analiza statistică

Caracteristicile demografice sunt prezentate în tabelul III.

Analiza statistică a fost efectuată utilizând spss Windows. Valorile au fost exprimate ca medii ± SD. S-a utilizat testul Wilcoxon pentru compararea datelor între grupurile de pacienți, cu corecția Bonferroni (pentru compararea diferențelor de bază dintre grupuri). Valorile p ≤ 0,05 au fost considerate statistic semnificative.

Tabelul III. Parametrii comparativi ai grupurilor 1, 2, 3, 4

Randomizare	Grupul 1 (n = 13)	Grupul 2 (n = 10)	Grupul 3 (n = 11)	Grupul 4 (n = 10)
Bărbați : femei	9 : 4	8 : 2	5 : 6	8 : 2
Vârsta(ani)	46 ± 15	47 ± 16	51 ± 20	51 ± 18
Vechimea dializei (luni)	118 ± 107	55 ± 31	56 ± 30	118 ± 79
Tensiunea arterială sistolică (mmHg)	142 ± 30	153 ± 26	147 ± 21	156 ± 33
Tensiunea arterială diastolică (mmHg)	87 ± 16	93 ± 18	89 ± 13	91 ± 15
Indicele de masă corporeală (kg m ⁻²)	24.6 ± 4.6	23.5 ± 2.8	24.5 ± 3.1	26.0 ± 5.4
Hb (mg dl ⁻¹)	11.2 ± 1.2	11.5 ± 0.9	11.3 ± 1.2	11.4 ± 1.6
Creatinina (mg dl ⁻¹)	12.1 ± 3.9	10.3 ± 2.1	10.7 ± 2.9	12.1 ± 2.0
Ureea (mg dl ⁻¹)	140.1 ± 32.9	164.0 ± 26.9	149.1 ± 31.7	155.6 ± 22.7
Tratament antihipertensiv ≥1	3 (23%)	4 (40%)	3 (27%)	7 (70%)
Chelatori de fosfor ≥1	13 (100%)	10 (100%)	11 (100%)	10 (100%)
Durata săptămânală de dializă (ore)	11.8 ± 1.1	12.5 ± 1.6	10.5 ± 1.0	12.0 ± 2.4

Valorile au fost exprimate ca medii ± SD
Nu s-au depistat diferențe semnificative statistic între cele 4 grupuri din punct de vedere al parametrilor descriși.
*Randomizare: grupul 1, atorvastatin + placebo; grupul 2, alfa-tocoferol + placebo; grupul 3, atorvastatin + alfa-tocoferol; grupul 4, placebo + placebo.
Hb, hemoglobină.

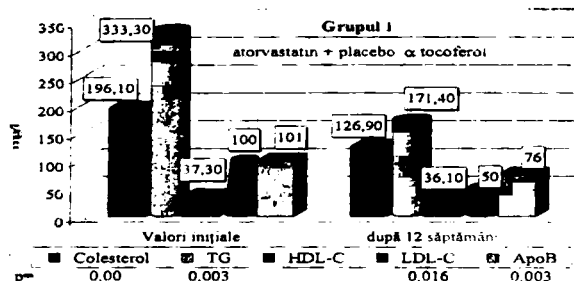


Figura nr. 1. Evoluția parametrilor lipidici în timpul tratamentului cu atorvastatin + placebo alfa tocoferol (grup 1)

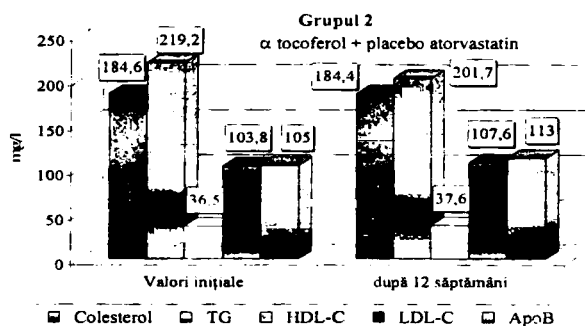


Figura 2. Evoluția parametrilor lipidici în timpul tratamentului cu placebo atorvastatin + alfa tocoferol (grup 2)

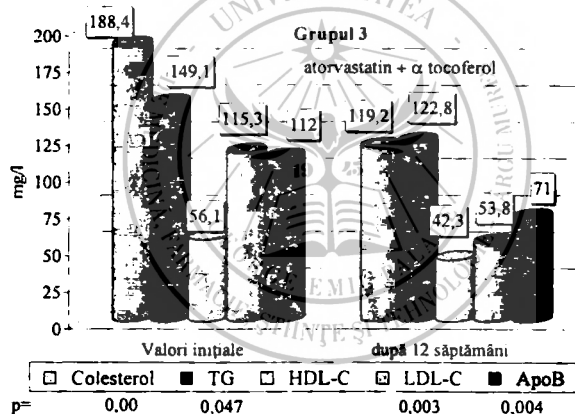


Figura 3. Evoluția parametrilor lipidici în timpul tratamentului cu atorvastatin + alfa tocoferol (grup 3)

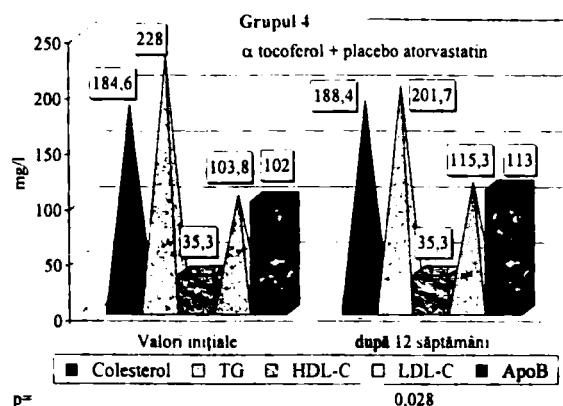


Figura 4. Evoluția parametrilor lipidici în timpul tratamentului cu placebo atorvastatin + alfa tocoferol (grup 4)

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Valorile inițiale ale colesterolului total (CT), trigliceridelor (TG), HDL-c, apolipoproteinei B nu au înregistrat diferențe semnificative între grupuri (tabelul 2 a-d). Tratamentul cu atorvastatin (grupul 1) reduce CT, TG, LDL-c și apoB cu 30-43%. Aceste valori nu au fost influențate de suplimentarea tratamentului cu alfa tocoferol (grupul 3). Administrarea în monoterapie a alfa tocoferolului nu are efect asupra profilului lipidic (grupul 2).

După tratamentul cu alfa tocoferol (grupurile 2 și 3), concentrația de vitamina E plasmatică și LDL a fost în creștere, gradul de creștere nefiind semnificativ între grupuri. Atorvastatin-ul a redus nivelul plasmatic al LDL oxidate și concentrația de vitamina E, dar nu a avut efect asupra vitaminei E din LDL, LDL oxidabilității și raportului LDLox/apoB. Suplimentarea tratamentului cu alfa tocoferol nu a influențat efectul atorvastatinei asupra LDLox, dar a dus la o reducere a LDL oxidabilității (grupul 3). De asemenea, s-a constatat o mică creștere a raportului LDLox/apoB. Concentrația de LDLox în plasmă a crescut după suplimentare cu alfa tocoferol dar raportul LDLox / apoB nu s-a modificat (grupul 2).

În acest studiu am cercetat efectele tratamentului cu atorvastatin în asociere cu alfa tocoferol ca antioxidant asupra profilului lipidic și stresului oxidativ. Am observat o scădere a nivelului CT, TG, LDL-c, apoB, nivelului de particule LDLox și o minimă scădere a nivelului vitaminei E serice după tratamentul cu atorvastatin (40mg/zi) în rândul pacienților dializați luați în studiu. Suplimentarea tratamentului cu alfa tocoferol (800 UI/zi) a crescut nivelul vitaminei E în ser și în LDL, a prelungit timpul de oxidare al LDL dar a fost asociată și cu creșterea nivelului de LDLox. Tratamentul combinat atorvastatin plus atorvastatin a determinat o scădere a concentrației lipidelor și LDLox, întârziind oxidarea LDL.

Epidemiologia și factorii de risc pentru patologia cardiovasculară la pacienții renali cronici

Accentuarea aterosclerozei, consecutiv cu creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare sunt probleme deosebit de importante și grave la pacienții renali cronici, în special cei dializați.^{11,17,22} Mortalitatea prin boli cardiovasculare în rândul acestor pacienți este de circa 9% pe an, fiind de aproape 30 de ori mai mare decât în rândul populației generale.^{17,18} Studiul Framingham a stabilit factorii de risc cardiovasculari implicați în dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare. Majoritatea factorilor de risc tradiționali (vârsta, diabetul, HTA, hipertrofia de ventricul stâng, nivelul scăzut de HDL) sunt prezenți și în rândul pacienților renali cronici dializați și contribuie la creșterea incidenței bolilor cardiovasculare.^{6,14} În plus, la acești pacienți sunt prezenți factori de risc suplimentari, specifici bolii renale cronice și dializei: anemia, inflamația cronică, malnutriția, hiperhomocisteinemia, hiperparatiroidismul, hiperfosfatemia, dislipidemia și accentuarea stresului oxidativ.^{7,8} Caracteristicile

dislipidemiei la pacienții renali cronici au fost discutate pe larg (HDL-c cu valori scăzute, nivel înalt al TG, al VLDL și IDL, prezența particulelor mici și dense de LDL aterogene).

Efectele tratamentului cu statine

Tratamentul hipercolesterolemiei cu statine s-a dovedit a fi eficient și relativ fără complicații severe în rândul populației generale, fiind efectuate numeroase studii cu diferite substanțe active.^{5,6,15,35,36} Bazat pe aceste rezultate, tratamentul dislipidemiei la pacienții renali cronici dializați ar trebui să dea rezultate semnificative, scopul fiind reducerea complicațiilor cardiovasculare.³⁷

Stresul oxidativ

Are un rol foarte important în patogeneza aterosclerozei. Dializa în sine este recunoscută că mărește stresul oxidativ, această terapie putând afecta în acest fel pacienții renali cronici.²⁶ De aici și nevoia de a găsi noi strategii de scădere a stresului oxidativ.⁸

Tratamentul cu antioxidanți

Până în prezent s-au efectuat numeroase studii de prevenție primară și secundară cardiovasculară folosind terapii antioxidante, rezultatele nu sunt totuși concludente.^{1,6,7} Studiul Cambridge Heart Antioxidant (CHAOS) a cercetat efectele tratamentului cu vitamina E la pacienții fără patologie renală; s-a constatat o scădere a ratei infarctelor miocardice după acest tratament dar fără efect asupra mortalității.¹² Suplimentarea tratamentului cu vitamina E cu vitamina C în studiul ASAP (Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention Study) a întârziat progresia aterosclerozei determinată prin măsurarea modificărilor întimei arterei carotide comune la pacienții cu hipercolesterolemie.^{9,10} Nu s-au semnalat efecte semnificative ale celor două vitamine, urmărind parametrii stresului oxidativ. Singurul studiu prospectiv cu rezultate clinice legate de vitamina E a fost efectuat în rândul pacienților hemodializați cu complicații cardiovasculare (studiul SPACE).^{12,31} S-au constatat unele efecte benefice în sensul reducerii acestor complicații și a incidenței infarctului miocardic după suplimentarea tratamentului cu vitamina E.^{39,41}

În studiul de față am demonstrat că suplimentarea tratamentului cu vitamina E (800 UI alfa tocoferol/zi), crește semnificativ rezistența LDL-c la oxidare în special in vitro și in vivo. Tratamentul cu alfa tocoferol însă, crește concentrația LDLox, explicată printr-o foarte mică creștere a LDL-c sau prin efectul pro oxidativ al alfa tocoferolului mediat prin deficiența de co-antioxidanți. Acest efect este considerat a fi nesemnificativ deoarece raportul LDLox/apoB rămâne nemodificat.

În concluzie, tratamentul cu atorvastatin 40 mg/zi este eficient în reducerea colesterolului plasmatic CT, TG, LDL, apoB și LDLox în rândul pacienților dializați. Nu am decelat efecte secundare semnificative. Această modificare a profilului lipidic poate contribui la reducerea complicațiilor cardiovasculare.

Suplimentarea tratamentului cu alfa tocoferol a conferit in vitro o rezistență a LDL-c la oxidare, dar pe de altă parte a fost asociată cu o discretă creștere a nivelului LDLox. În aceste condiții, se pare că doar tratamentul combinat statină plus vitamina E ar fi recomandat, cu beneficii inclusiv în scăderea oxidabilității.

BIBLIOGRAFIE

- McGARRY JD - *Lipid Metabolism I: Utilization and Storage of Energy in Lipid Form*, in: "Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations", Devlin TM (Ed), Wiley-Liss, New York, 1992, 387-422.
- MEKKI K, BOUCHENAK M, REMAOUN M - Effect of long-term hemodialysis on plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity and the amounts and composition of HDL2 and HDL3 in hemodialysis treated patients with chronic renal failure; a 9 year longitudinal study, *Med Sci Monit*, 2004, 10(8):439-446.
- MINCU I, HANCU N - *Lipidologie clinică-patologie lipidică tisulară*, Edit Medicală, București, 1983, 48-58.
- MOHAMED A, JAMES C, CHAN M - Vitamin E in renal therapeutic regimes, *Pediatric Nephrology*, 2006, 21:12, 1790.
- NARDI H - *Prévention par la pravastatine de la dégradation de l'état nutritionnel des patients hémodialysés présentant un état inflammatoire chronique*, Etude PREDEN, *Néphrologie et Thérapeutique*, 2005, 6:9.
- OHKAWA S, YONEYAMA T, SHIMO K et al - Pro-oxidative effect of alpha-tocopherol in the oxidation of LDL isolated from co-antioxidant-depleted non diabetic hemodialysis patients, *Atherosclerosis*, 2004, 176:411-418.
- OKUBO K, IKEWAKI K, SAKAI S et al - Abnormal HDL apolipoprotein A-I and A-II kinetics in hemodialysis patients: a stable isotope study, *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15:1005-1015.
- OLSSON AG - Oxidized lipoproteins and the role of antioxidants in treatment and prevention of atherosclerosis, *Lipid Review*, 1995, 9:1-5.
- PAI MF, HSU SP, PENG YS - Hemorrhagic stroke in chronic dialysis patients, *Ren Fail*, 2004, 26:165-170.
- PANASENKO OM, SERGIENKO VI - Free-radical modification of blood lipoproteins and atherosclerosis, *Biol Med*, 1994, 7:323-364.
- PRE J - Radicaux libres et peroxydation lipidique: aspects biologique généraux, *Sem Hop Paris*, 2002, 68:1430-1437.
- RABELINK TJ - Cardiovascular risk in patients with renal disease; treating the risk or treating the risk factor? *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19:23-26.
- RAJMAN I et al - Particle size: the key to the atherogenic lipoprotein, *Q J Med*, 1994, 87:709-720.
- SALA P, ROCABRUNA EL - Dislipidemias y prevención secundaria de la arterosclerosis, *Med Clin, Barcelona*, 1990, 15:149-154.
- SANKAR D, NAVANEETHAN P, PANSINI F - Statins in patients with chronic kidney disease: evidence from Systematic Reviews and randomized Clinical Trials, *PLoS Medicine*, 2006, 3:5, 123.
- SARNAK MJ - Cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease, *Am J Kidney Dis*, 2003, 41:11-17.
- SCANU AM - Lipoprotein (a) and coronary artery disease, in: *Plasma Lipoproteins and Coronary Artery Disease*, Kreisberg RA, Segrest JP (Eds): Blackwell Sc Publ Boston, 1992, 175-182.
- SCANU AM - Lipoprotein (a) : a genetic risk factor for premature coronary heart disease, *JAMA*, 1992, 267:3326-3329.
- SCHMITZ G, ORSO E, ROTHE G - Scavenging, signalling and adhesion coupling in macrophages: implication for atherogenesis, *Current Opinion In Lipidology*, 1997, 8:287-300.
- SEICA A, COVIC A, GUSBETH-TATOMIR P et al - Evaluarea condiției fizice și antrenamentul fizic la pacienții hemodializați. Influențe asupra morbidității și mortalității, *Nefrologia*, 2004, 23-24:87-94.
- SILVERMAN DI, GINSBURG GS, PASTERNAK RC - High-density lipoprotein subfractions, *Am J Med*, 1993, 94:636-645.
- SILVERMAN DI - Atherogenesis, in: *Stabilization of Coronary Atherosclerosis*, Waters DD (Ed), Sci Press, London, 1994, 15-43.
- SIMIONESCU M - Receptor-mediated transcytosis of plasma molecules by vascular endothelium, in: *Endothelial Cell Biology in Health and Disease*, Simionescu N, Simionescu M (Eds), Plenum Press, New York, 1998, 69-104.
- SKINNER ER - High-density lipoprotein subclasses, *Current Opinion in Lipidology*, 1994, 5:241-247.
- SMALL DM - Structure and metabolism of plasma lipoproteins, in: *Plasma Lipoproteins and Coronary Artery Disease*, Kreisberg RA, Segrest JP (Eds), Blackwell Sc Publ, Boston, 2002, 57-92.
- SOTIROU T - Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis, *Current Atherosclerosis Reports*, 2006, 8:155.
- SZCZECZ LA, LAZAR L - Projecting the United States ESRD population: Issues regarding treatment of patients with ESRD, *Kidney Int*, 2004, 66:53-7.
- TALL AR - Plasma high-density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis, *J Clin Invest*, 1990, 86:379-384.
- THOMPSON GR, NAOUMOVA RP, WATTS GF - Role of cholesterol in regulating apolipoprotein B secretion by the liver, *J Lipid Res*, 1996, 37:439-447.
- TOYODA K, FUJII K, ANDO T et al - Incidence, etiology and outcome of stroke in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17:98-105.
- TONELLI M, COLLINS D, ROBINS S et al - Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency, *Kidney Int*, 2004, 66:1123-1130.
- TURPIN G - Pourquoi, quand, comment traiter les dyslipoprotéinémies? Impressions Dijon, 1991, 31-54.
- TURPIN G - Pourquoi, quand, comment traiter les dyslipoprotéinémies? Impressions Dijon, 1997, 52-61.
- TURPIN G, BRUCKERT E - Aspects génétiques et physiopathologiques des dyslipoprotéinémies atherogènes, *Rev Med Interne*, 1990, 11:478-484.
- VERMA A, RANGANNA KM, REDDY RS et al - Effect of rosuvastatin on c-reactive protein and renal function in patients with chronic kidney disease, *Am J Cardiol*, 2005, 96(6):1290-1292, Epub 2005.
- WANNER C - Results of a randomized controlled trial with atorvastatin in dialyzed diabetic patients (4D trial), in: *Annual Meeting of American Society of Nephrology*, St Louis, Missouri, USA, 2004.
- WANNER C, KRANE V, MARZ W et al - Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics, *Kidney Blood Press Res*, 2004, 27:259-266.
- WIEBE DA, ARTISS JD - Lipids, lipoproteins and apolipoproteins, in: *Clinical Laboratory Medicine*, McClatchey CD (Ed), Williams & Wilkins, Baltimore, 2000, 287-302.
- WRONE EM, HORNBERGER JM, ZEHNDER J et al - Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease, *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15:420-426.
- YAMADA K, FUJIMOTO S, TOKURA T et al - Effect of Sevelamer on dyslipidemia and chronic inflammation in maintenance hemodialysis patients, *Renal Failure*, 2005, 27:361-365.
- YANG KC, FANG CC, SU TC et al - Treatment of fibrate-induced rhabdomyolysis with plasma exchange in ESRD, *Am J Kidney Dis*, 2005, 45:57-60.

Probleme de diagnostic și tratament în chistul osos esențial

C.Trâmbițaș, O. Nagy, S.T. Pop, O.Russu, A. Kovacs, I. Gergely, S. Incze

Tratamentul chistului osos esențial variază de la tehnici chirurgicale de grefare osoasă, până la injectarea percutană intrachistică de corticosteroizi sau măduvă osoasă. Scopul acestui studiu prospectiv este evaluarea rezultatelor tratamentului chirurgical al chistului osos esențial prin chiuretaj-plombaj cu țesut osos spongios autolog sau homolog, iar recent cu substituenți osoși-pastă de hidroxiapatită nanocrystalină (Ostim) introdusă intrachistic. Este prezentat algoritmul folosit în obținerea diagnosticului pozitiv și diferențial al leziunii, precum și principalele dificultăți legate de acestea.

Cuvinte cheie: chist osos esențial, grefă spongioasă autologă și homologă, substituenți osoși

The treatment of unicameral bone cyst varies from open bone-grafting procedures to percutaneous injection of corticosteroids or bone marrow. The purpose of this prospective study is to evaluate the efficiency of surgical treatment of unicameral bone cyst using curettage and bone grafting with allografts or autografts, and most recently with bone substitutes - injectable nanocrystalline hydroxyapatite paste (Ostim). It's also presented the algorithm used for obtaining the positive and differential diagnosis, as well as the main difficulties observed.

Key words: unicameral bone cyst, bone allografts and autografts, bone substitutes

Chistul osos esențial este o leziune litică osoasă benignă, care apare cu aproape exclusiv la copii.

De obicei este format dintr-o cavitate unică de etiologie necunoscută, localizându-se preferențial în metafiza proximală humerală sau femurală.^{1,3}

Chistul osos esențial este a treia leziune osoasă (după fibromul neosificant și osteocondrom) în perioada de creștere și este prima cauză de fractură pe os patologic la vârsta copilăriei.¹⁰

Conform unei statistici efectuate de Kaelin incidența este de aproximativ 1/10000 copii pe an.³

Chistul osos are tendința de a se extinde progresiv, simetric și centrifug. În 90-95% din cazuri este descoperit și diagnosticat accidental în urma unei fracturi metafizare de obicei stabile sau cu deplasare minimă.^{5,6}

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 1996-2005 la Clinica de Ortopedie și Traumatologie II din Târgu Mureș au fost internate și tratate 98 de cazuri de chist osos esențial, 28 dintre ele fiind introduse într-un studiu prospectiv.

Vârsta medie a bolnavilor era de 10,7 ani, 17 fiind de sex masculin și 11 de sex feminin.

Toate cele 28 de cazuri introduse în studiul nostru clinic au fost tratate chirurgical – clasic sau prin tehnici percutane. Nu am folosit în nici unul dintre cazuri metoda injectiei intrachistice cu preparate cortizonice.

Cea mai frecventă localizare a chistului era metafiza proximală humerală (18 cazuri) și cea femurală (7 cazuri).

Am observat de asemenea localizări pe radius (2 cazuri) și în metafiza distală a peroneului (1 caz).

Tehnica chirurgicală folosită a fost chiuretajul minuțios al chistului și plombaj cu țesut osos spongios - autolog sau homolog, iar recent cu substituenți osoși (Ostim).

Osteosinteza (tije, plăci, șuruburi) s-a utilizat în localizările metafizare proximale femurale sau humerale, pentru a preveni fractura pe os patologic sau pentru tratamentul unor fracturi deja existente (7 cazuri).

REZULTATE

Din cele 28 de cazuri tratate chirurgical, 25 s-au vindecat cu regenerare osoasă perfectă.

În 3 cazuri am constatat recidiva, într-un interval de 1-3 ani postoperator, unul dintre bolnavi prezentând și fractură pe os patologic. Acești bolnavi au fost reevaluați și fost supuși reintervenției chirurgicale, în prezent fiind considerați vindecați atât clinic cât și radiologic.

În 94% dintre cazuri chistul era localizat în metafiza proximală humerală și femurală, cea mai frecventă localizare fiind cea humerală.

Majoritatea cazurilor studiate aveau un aspect radiologic clasic: imagine litică, ovalară, uniloculară, dispusă paralel cu axul lung al osului în care se dezvoltă.

Localizarea chistului a fost metafizară, în 2 cazuri chistul având contact cu cartilajul de creștere. În 4 cazuri am observat migrarea chistului spre diafiză, având un aspect de zonă de liză multiloculară bine delimitată.

În fiecare din cazurile studiate chistul era bine delimitat printr-un lizereu de scleroză. Acest lizereu este mai fin de obicei spre zona epifizară și marcat către diafiză.

Nu am putut pune în evidență reacție periostală și nici extindere în părțile moi învecinate.⁵

În 12 cazuri s.a constatat fractura recentă a chistului, cu un traiect transversal, oblic sau spiroid transchistic.

În timp apare o reacție periostală postfractură, cu un calus voluminos care stabilizează focarul de fractură la periferie.⁵

În urma fracturii aceste chisturi își pierd aspectul locular și devin septate cu zone de condensare în interior.⁴

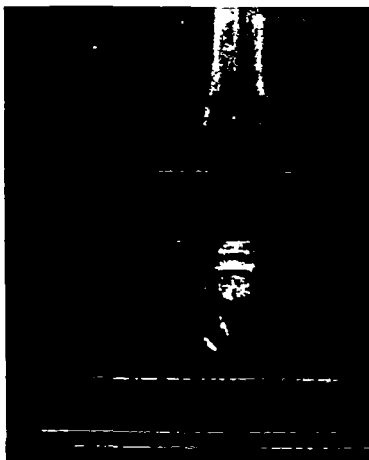
Histopatologic la un chist osos activ apare o membrană mezotelială formată din celule cuboidale ce se aseamănă cu celulele sinoviale dar care nu sunt un endoteliu. Aceste celule pot conține în citoplasmă cantități apreciabile de hemosiderină. În peretele osos adiacent membranei se pot găsi osteoclaști. Între membrana chistului și osteoclaști se interpune un țesut areolar ce conține celule gigant multinucleare, celule fibroblastice, zone de fibrină, rare celule inflamatorii și numeroase capilare mici. Natura nespecifică a acestui țesut pledează pentru un proces reparator cronic mai mult decât pentru un proces inflamator sau neoplazic. Chisturile vechi, mai ales cele cu fracturi în evoluția lor, pot conține osteoid și chiar os nou format.²

Cu toate că în literatura de specialitate este descrisă și transformare malignă de tip histiocitom fibros malign, noi nu am semnalat acest lucru la nici unul dintre cazurile noastre studiate.^{2,3,9}

Nu am constatat nici o complicație septică, respectiv nici o transformare malignă.



Aspect pre și postoperator la 6 luni după chiuretaj – plombaj cu substituenți osoși (OSTIM)



Aspect pre și postoperator la 6 luni după chiuretaj – plombaj cu grefă autologă și substituenți osoși (OSTIM)

DISCUȚII

Dificultățile de diagnostic pozitiv și diferențial prezintă mai multe aspecte. Multe tumori osoase benigne și leziuni osoase tumor-like sunt diagnosticate prin examinarea radiologică clasică, fără a mai fi necesare alte proceduri imagistice sau biopsia osoasă. Dacă examenul clinic și imagistic suplimentar (computer tomografia, rezonanța magnetică nucleară, etc.) nu pot furniza un diagnostic precis, se impune efectuarea biopsiei în vederea examenului histopatologic.

Diagnosticul radiologic este mai dificil la adolescent și adolescentul tânăr, unde chistul osos esențial este mai puțin frecvent, în cursul consolidării fracturii pe os patologic sau dacă chistul involvează spontan.

În vederea unui diagnostic etiologic corect al leziunilor litice situate în metafiza proximală humerală sau femurală considerăm oportună folosirea următorului algoritm:

Etapă I.

Radiografia plană este examinarea de elecție datorită caracterelor destul de specifice radiologic ale unui COE.

Etapă II

Imagistica medicală aduce cu certitudine informații în plus. Examenul CT și RMN aduc informații despre natura lichidiană sau solidă al conținutului chistic, extinderea tumorii în țesuturile moi și despre starea corticalei adiacente.

Tomografia computerizată este superioară examinării radiologice clasice în localizarea epicentru-lui leziunii osoase (medular, cortical, periosteal, parosteal), punctul de plecare inițial al unei leziuni osoase fiind caracteristic pentru anumite afecțiuni, estimând în același timp natura mai mult sau mai puțin agresivă a leziunii. De asemenea, examenul computertomografic evidențiază mai fidel defectele corticale și reacția periosteală - indicator al activității biologice a leziunilor osoase.

Rezonanța magnetică este cea mai precisă metodă în estimarea extensiei tumorale și invaziei părților moi. Scintigrafia osoasă are o importanță mai redusă.

Utilizarea recentă a substituenților osoși - pastă nanocristalină de hidroxiapatită (Ostim) prezintă multiple avantaje. Produsul este total sintetic, complet degradabil, eficient mecanic și biologic, rezultatele postoperatorii fiind comparabile cu cele obținute prin chiuretaj-plombaj cu grefă spongioasă autologă, dar cu evitarea complicațiilor la nivelul locului donor - creasta iliacă, fiind ușor de folosit și fără riscul transmiterii vreunei boli.

Etapă III.

Examenul histopatologic este obligatoriu mai ales dacă se intervine chirurgical sau dacă există dubii asupra naturii leziunii evidențiate radiologic.

Diagnosticul diferențial radiologic și histologic se face cu:

- chistul osos anevrismal
- displazia fibroasă
- osteomul osteoid
- ostecondromul

- condroblastomul
- tumora cu celule gigante (în localizările epifizare)
- encondromul
- granulomul eozinofilic
- fibromul condromixoid
- abcesul central Brodie
- osteita fibroasă localizată
- defecte corticale
- ostemielita pseudotumorală

Spectrul diagnosticului diferențial poate fi lărgit în cazuri extreme și cu Boala Paget, hiperparatiroidismul, dar mai ales cu osteosarcomul intraosos bine delimitat.

În cazuistica noastră cele mai frecvente probleme de diagnostic diferențial imagistic, au fost în primul rând cu chistul anevrismal osos și cu tumora cu celule gigante.

CONCLUZII

-Chistul esențial osos este o leziune litică osoasă benignă cu conținut lichidian.

-Apare aproape exclusiv la copii, dar poate să apară și la adolescenți și chiar și la adulți.

-Localizarea predilectă este zona metafizară proximală a humerusului și a femurului.

-Majoritatea chisturilor esențiale au o evoluție lentă, uneori regresivă și sunt diagnosticate accidental pe fondul unor fracturi pe os patologic.

-Diagnosticul diferențial de multe ori este dificil, mai ales în localizările diafizare sau epifizare.

-Tratamentul COE este strict individualizat, în funcție de particularitatea cazului.

-Cel mai eficient tratament este cel chirurgical constând în chiuretaj minuțios și plombaj cu grefe osoase spongioase sau substituenți osoși, asociat în anumite cazuri cu osteosinteza.

-Indiferent de procedura terapeutică aleasă, există șansa ca evoluția să se complice cu o recidivă locală sau fractură pe os patologic, mai ales în cazul leziunilor operate în faza activă.

-Nu am observat în cazuistica noastră transformare malignă a leziunii

BIBLIOGRAFIE

1. ABDEL-WANIS ME, TSUCHIYA H - *Simple bone cyst is not a single entity: point of view based on a literature review*, Med Hypotheses, 2002, 58:87-91.
2. CAMPANACCI M, CAPANNA R, PICCI P - *Unicameral and aneurysmal bone cysts*, 1986, 204:25-36.
3. CUHAZAC J P, BELINI G, KOHLER R - *Faut il biopsies les kystes essentiels du os?* Rev Chir Orthop, 1991, 77:143-144.
4. KÄLIN A - *Kyste essentiel des os*, RevChir Orthop, 1995, 82:111-123
5. MIRRA JM - *Cysts and cysta-like lesions of bone in bone tumors*, 1989, Lea of Febiger, London.
6. ROSENȚA N, PAURA I, VLĂDĂCEANU M- *Radio-diagnostic osteoarticular*, Ed Medicală, 1977, 423-431.
7. SANDU C, ANTONESCU D, et al - *Dificultăți de diagnostic în chistul esențial osos*, Revista de Ortopedie și Traumatologie, 1966, 6:103-107.
8. VIZKELETY T, SZENDROI M - *Csontizületi daganatok és daganatszern elváltozások* 1990, Medicina, Budapest.
9. VIZKELETY T - *Az ortopedia tankönyve*, 2000, Semmelweis kiado, Budapest, 96-99.
10. WEISEL A, HEHCT HL - *Development of unicameral bone cyst*, J Bone Joint Surg, 1990, 62A: 664-666.

