

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 6 0 0 2 7 9 8 ★

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. Ōra Nagy
Prof. dr. Klara Brănzaniuc
Prorectori

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Căpitan

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

Prof. dr. Gyöngyi Dudutz
Prof. dr. Galafton Olean
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 Shimizu
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 Csedő
Prof. dr. Radu Deac
Conf. dr. Dan Dobreanu
Conf. dr. Grigore Dogaru
Prof. dr. Imre Egyed
Prof. dr. Ștefan Hobai
Șef. lucr. dr. Silvia Imre
Conf. dr. Monica Monea Pop
Prof. dr. Ioan Muntean
Prof. dr. Monica Sabău
Prof. dr. Béla Szabo
Conf. dr. Tibor Szilágyi
Șef. lucr. dr. Camil E. Vari
Redactor

Tehnoredactare Deák Vasile
Coperta MasterDruck Târgu Mureș

REFERATE GENERALE

Formarea și rolul biologic al monoxidului de azot
M.D. Croitoru, B. Tökés 63

PUNERI LA PUNCT

Imagistica tumorilor intramedulare
A. Bălașa, I. Pascu 71

Terapia suportivă la copilul cu leucemie acută
Emese Rozalia Frast, Adrienne Horvath 78

A PGC-1 α szerepe a 2 - es típusú cukorbetegségben
Orsolya Györfi, Katalin Csép 83

ARTICOLE ORIGINALE

Considerații asupra a 12 ani de colecistectomie laparoscopică în
Clinica Chirurgie II Târgu-Mureș
T. Bara, Ș. Bancu, M. Eșianu, M. Mureșan, T. Bara jr.,
L. Azamfirei, Daniela Podeanu, Simona Mureșan 89

Disfagia în afecțiunile otorinolaringologice
Simona Cibu 93

Considerente etiologice în hipospadias
H. Gozar, Angela Borda, V. Gliga 99

Aspecte ale sindromului metabolic în menopauză
Anisie Nășălean, Camelia Gliga 102

PREZENTARI DE CAZ

Endouretarotomia în tratamentul megaureterului obstructiv
congenital (MOC) la adult: experiență personală
R. Boja, L. Vass, O. Golea, V. Oșan, D. Nicolescu 108

Acnea fulminantă indusă de isotretinoin-caz clinic
G.L. Fekete, Júlia Edit Fekete 112

Formarea și rolul biologic al monoxidului de azot

M.D. Croitoru¹, B. Tóké²

Monoxidul de azot este un gaz cu formula chimică NO. Descoperirea multiplelor funcții ale NO a început în anii 1980. Modalități de formare în organism: sub acțiunea oxid nitric sintetazei (cea mai importantă cale de formare), sub acțiunea xantin oxidoreductazei, sub acțiunea bacteriilor asupra nitriților și nitraților din alimente, spontan din substanțe de tip nitroprusiat. Nitric oxid sintetaza (NOS) are trei izoforme: NOS-1 și NOS-3 constitutive și NOS-2 inducibilă. NOS constitutivă, dependentă de calciu și calmodulină, este activă în mod normal în majoritatea celulelor, este localizată în neuroni, celule endoteliale și celule epiteliale; după activare produce în câteva secunde cantități picomolare de NO. Este responsabilă de efectele utile ale NO: efect vasodilatator, efect bronhodilatator, rol pozitiv în activitatea macrofagelor, efect antiadeziv celular, rol antiapoptotic pentru celula miocardică, protecție împotriva cancerului indus prin metode chimice, antiaterosclerotic, inhibitor al agregării plachetare, neurotransmițător, mediator pentru receptorii nonadrenergici-noncolinergici în sistemul nervos periferic, efect pozitiv asupra tegumentelor. NOS inducibilă, independentă de calciu, generată în condiții patologice produce NO care în câteva ore atinge nivele nanomolare; este responsabilă de efectele nedorite ale NO: efect neurodegenerator, proinflamator, inductor al cancerului produs prin metode fizice, blochează enzime tiolice, blochează citocrom c oxidaza, induce modificări ale ADN. Cuvinte cheie: oxid nitric, efecte, generare

Nitric oxide is a gas with the following chemical formula: NO. The discovery of the multiple functions of NO started in 1980. In the human body, NO is generated by: the nitric oxide synthase (NOS) (the most important pathway), the xantin oxydoreducthase, the bacteria, the nitropruside like substances. The NOS enzymes have three isoforms: the constitutive NOS-1 and NOS-3 and the inducible NOS-2. The constitutive NOS (calcium dependent) is located in neurons, endothelial cells and epithelial cells and is usually active. It produces in a few seconds picomolar quantities of NO, which are responsible for the positive effects like: vasodilatation, bronchodilatation, positive role in the activity of macrophages, protective role against skin and colon cancer by inducing the apoptosis of this cells, protective role against the cardiac cells apoptosis, protection against the cancer induced by chemicals, antiatherosclerotic effect, platelet function inhibition, neurotransmission in the central nervous system, skin protection against ultra violet radiation. The inducible NOS (calcium independent) is generated under pathological conditions and produces within a few hours nanomolar quantities of NO. This NO is responsible for the unwanted effects of NO: degeneration of neurons, inflammatory effect, some cancer cells stimulation, blocks sulfur enzymes, blocks citochrome c, DNA changes.

Key words: nitric oxide, effects, generation

Oxidul de azot este un gaz cu formula chimică NO. Deși are un număr impar de electroni este incolor, are tendință mică de dimerizare la temperatura obișnuită și o reactivitate mică comparativ cu alți radicali liberi. Aceasta sugerează o stabilitate chimică neobișnuită pentru molecule cu electroni impari.

Monoxidul de azot a fost numit molecula anului în 1992 de către revista "Science", s-a înființat "Nitric Oxide Society" și a fost creată o revistă științifică care publică doar articole referitoare la monoxidul de azot. Pentru descoperirea funcției de transmițător al monoxidului de azot Ferid Murad, Robert F. Furchgott și Louis Ignaro au primit Premiul Nobel pentru Fiziologie și Medicină în 1998. S-a estimat că se

publică anual în jur de 3000 de articole științifice despre rolul biologic al monoxidului de azot.^{9,26,31,43,62}

Sinteza monoxidului de azot este realizată de o familie de enzime numite oxid nitric sintetaze (NOS) (Figura 1). Au fost identificate trei izoforme ale acestor enzime NOS 1, NOS 2, NOS 3 (Tabelul I).

Aceste izoforme sunt flavoproteine conținând hem, substratul lor fiind arginina și necesită următorii cofactori: NADPH, FAD și tetrahidrobiopterină. Fosforilarea are efect regulator diferențiat în funcție de tipul de NOS: prin fosforilare activitatea NOS-1 scade, în timp ce fosforilarea NOS-3 de către serintreonin protein kinază duce la creșterea activității.

Activarea NOS constitutive de către un influx extracelular de calciu și legarea de calmodulină, sau activarea enzimei inducibile (NOS-2) de către citokine duce la metabolizarea L-argininei în L-citrulină și monoxid de azot.^{26,30,32,33,63}

O altă cale de formare a monoxidului de azot este

¹Disciplina de Toxicologie, Biofarmacie și Farmacocinetică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

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

Adresa pentru corespondență: Corîtoru Mircea Dumitru, croitorumircea@yahoo.com, tel 00 40 265 215551 int. 172

Tabelul I. Proprietățile celor trei izoforme ale oxid nitric sintetazei.

Proprietăți	Numele Izoformelor		
	NOS-1	NOS-2	NOS-3
Alte nume	nNOS (NOS neuronală)	iNOS (NOS inductibilă)	eNOS (NOS endotelială)
Țesut	neuroni, celule epiteliale	macrofage, celule musculare netede	celule endoteliale
Tip	constitutivă	inductibilă	constitutivă
Dependență de calciu	da	nu	da
Cromozomul	12	17	7
Masa moleculară	150-160 kDa	125-135 kDa	133 kDa

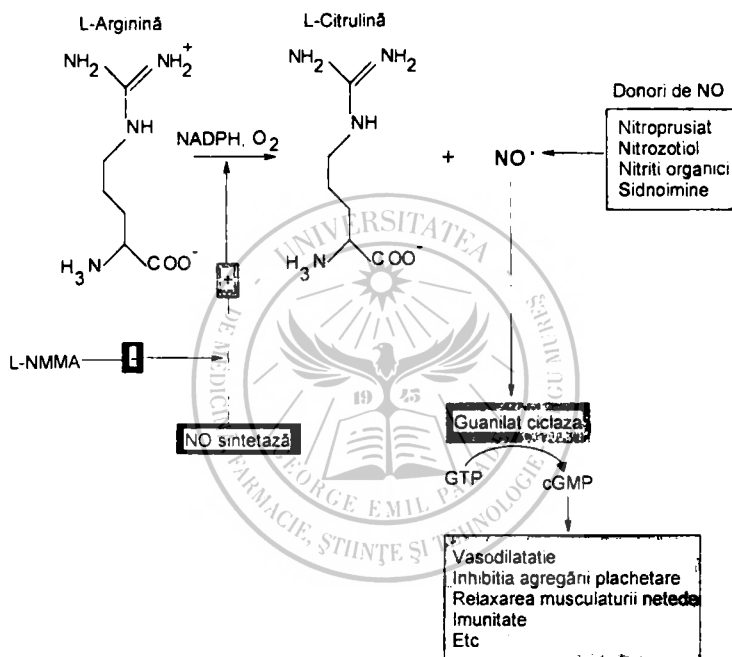


Figura 1. Formarea NO în organism și mecanismul de acțiune al NO

acțiunea xantin oxidoreductazei asupra ionului nitrit, pe care-l reduce la NO. Această enzimă reduce oxigenul la anion superoxid, care reacționează rapid cu monoxidul de azot cu formare de peroxinitrit. Deci formarea monoxidului de azot sub acțiunea xantin oxidoreductazei poate să apară doar în condiții anaerobe sau hipoxice. Aceste condiții există în țesuturile ischemice unde producerea NO pe calea xantin oxidoreductazei este posibilă.⁵

Monoxidul de azot mai poate fi generat fără intervenția enzimelor din organismul uman prin acțiunea bacteriilor asupra nitraților și nitriților proveniți din apa de băut și din alimentație.⁵⁹

S-a stabilit că administrarea de arginină duce la creșterea sintezei de monoxid de azot cu toate că aparent cantitatea de arginină din celulă ar trebui să

satureze nitric oxid sintetaza (concentrația argininei este mult peste K_m a enzimei). Această descoperire sugerează că există o cantitate separată de arginină direcționată spre formarea monoxidului de azot. Administrarea de citrulină este la fel de eficientă, pentru stimularea sintezei NO, ca și administrarea de arginină. Acest lucru poate fi explicat printr-un proces de regenerare a argininei (Figura 2).

După formare monoxidul de azot se cuplează cu partea hemică a guanilat ciclazei dizolvate în citoplasma celulelor. Astfel au loc modificări alosterice ale enzimei ce duc la formarea 3',5' guanozin monofosfatului ciclic (cGMP) din GTP (Figura 1).

cGMP este un mesager secund important pentru multe procese biologice celulare. Guanilat ciclaza este

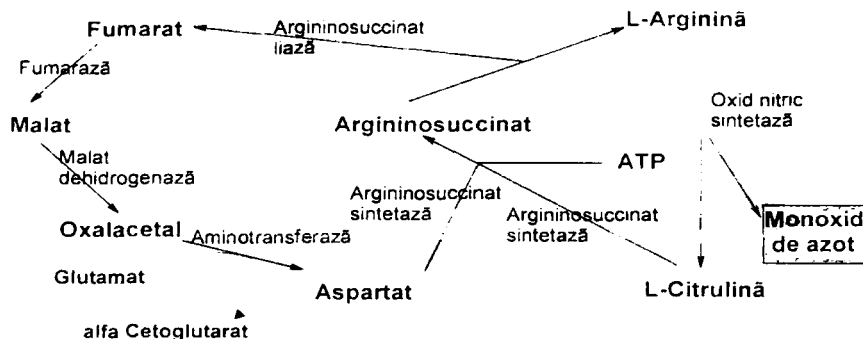


Figura 2. Mecanismul regenerării argininei

activată de eicosanoidele rezultate în urma cascadei metabolice a acidului arahidonic, deci între cele două sisteme de semnalizare biologică există o interrelație specifică, cascada acidului arahidonic fiind cuplată cu sistemul mesager secund al cGMP.

cGMP care determină fosforilarea lanțului ușor al miozinei și activează pompa calcică (Ca^{2+} -ATP-aza), ceea ce explică vasodilatația produsă.

Cantitatea de cGMP poate să crească nu numai în urma activării guanilat ciclazei, ci și prin inhibarea fosfodiesterazei.

Afinitatea monoxidului de azot pentru fier este responsabilă de efectul inhibitor asupra unor enzime cum ar fi citocromul P450.^{9,13,26}

Datorită reactivității mari a monoxidului de azot nu este necesar un sistem enzimatic specific de inactivare. În general monoxidul de azot este inactivat de hem și radicali liberi cum ar fi anionul superoxid.

Glutationalul reacționează în condiții fiziologice direct cu monoxidul de azot și generează S-nitrozoglutation, o formă mai stabilă a monoxidului de azot. Nitrozoglutationul servește ca un transportor endogen cu viață lungă al monoxidului de azot.³⁵

Cantitatea de monoxid de azot generată în organism poate fi modificată în anumite condiții fiziologice; astfel, în cazul persoanelor de sex feminin s-a constatat o incidență mai mică a bolilor cardiovasculare deoarece sub acțiunea estrogenului plachetele pot utiliza mai bine monoxidul de azot și îi scad concentrația sanguină, pe când în lipsa acestuia are loc o utilizare deficitară și acesta rămâne în plasmă nefiind utilizat.³⁴

Există și foarte multe condiții patologice care pot influența generarea monoxidului de azot:

-influența lipoproteinelor plasmatiche: concentrații aterogene de LDL scad semnificativ activitatea NOS. Mecanismul de acțiune este scăderea timpului de înjumătățire a mRNA responsabil de sinteza enzimei.

-influența hipercolesterolemiei și a aterosclerozei: tipul de influență asupra activității NOS în hipercolesterolemie și ateroscleroză depinde de stadiul, severitatea și durata bolii. În general, în prima etapă a

bolii are loc o creștere compensatorie a cantității de eNOS și NOS. Această creștere nu duce însă la producție crescută de monoxid de azot și vasodilatație, ci din contră are loc inactivarea crescută a NO de către speciile reactive de oxigen. În stadiile avansate ale bolii are loc o scădere a activității NOS datorită activării de către colesterol a caveolinei, o proteină eNOS inhibitorie.

-influența diabetului: aorta șoarecilor cu diabet indus de streptozocină a arătat o relaxare insuficientă sub acțiunea acetilcolinei și o producție scăzută de monoxid de azot. Disfuncția endotelială era datorată creșterii producției de anion superoxid, deoarece activitatea NOS nu este influențată.^{35,41,44}

-fumatul: la fumători este scăzută cantitatea de mRNA și activitatea NOS în țesutul pulmonar, placentă. Paradoxal la șobolanii expuși la fum de țigară a crescut cantitatea de eNOS mRNA.³⁸

-influența hipertensiunii: monoxidul de azot este un compus endogen foarte important pentru menținerea tensiunii arteriale în limite normale. Inhibarea la animale de experiență a NOS duce la creșterea tensiunii arteriale; șoarecii cu deficit genetic al genei responsabile de sinteza NOS sunt hipertensivi. Activitatea eNOS în hipertensiune este un răspuns secundar și nu o cauză primară a bolii.

-efectul hipertensiunii pulmonare: monoxidul de azot produs de NOS este un important modulator al răspunsului vascular pulmonar. O activitate scăzută a NOS a fost observată la pacienții cu hipertensiune pulmonară.

-efectul accidentelor vasculare cerebrale: în cazul accidentelor vasculare cerebrale se observă o creștere a activității NOS și a producției de monoxid de azot.

-efectul insuficienței cardiace: în insuficiența cardiacă se observă o scădere a cantității de eNOS mRNA și a activității NOS.

-efectul hipoxiei: deși datele referitoare la activitatea NOS în cursul hipoxiei sunt contradictorii, se constată o scădere a cantității de monoxid de azot în toate cazurile.

-efectul ischemiei și a leziunilor de reperfuție: ischemia și reperfuzarea duc la scăderea activității eNOS în miocard. Crescând activitatea eNOS prin

administrare de simvastatin se reduc leziunile produse de ischemie și reperfuzare.

-efectul stresului oxidativ: stări patologice (hipercolesterolemia, ateroscleroza, hipertensiunea, fumatul și diabetul) pe care le-am menționat anterior ca având efect asupra producerii monoxidului de azot sunt asociate cu stresul oxidativ. Generarea speciilor reactive de oxigen este factorul principal care duce la scăderea cantității de monoxid de azot în aceste situații. Studii recente au arătat că creșterea cantității de specii reactive de oxigen pot duce la creșterea activității NOS. Această creștere poate fi considerată mecanism compensator, însă este total inefficientă.^{2,21,35,37,52,56,60}

Se poate face și modificarea farmacologică a sintezei de monoxid de azot. Dintre substanțele care cresc sinteza de monoxid de azot putem cita:

Statinele: sunt substanțe care blochează 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductaza, care este prima enzimă din ciclul biosintezei colesterolului. Astfel statinele scad puternic nivelul colesterolului și scad incidența infarctului miocardic și a accidentelor vasculare cerebrale. Studii interesante efectuate în ultimii ani sugerează că acțiunea statinelor nu se rezumă doar la scăderea colesterolului plasmatic. Unul din mecanismele de acțiune este interacțiunea cu sistemul NOS endotelial. În culturi de celule venoase endoteliale, simvastatinul și lovastatinul au crescut cantitatea de eNOS mRNA și activitatea eNOS. Pe lângă creșterea cantității de eNOS statinele stimulează activitatea enzimatică a eNOS și scad formarea de anion superoxid.

Inhibitoarele enzimei de conversie: pe lângă efectul primar de blocare a enzimei de conversie și scăderea tensiunii arteriale, aceste substanțe au efect antiaterosclerotic. Creșterea activității NOS poate fi o explicație a acestui efect.

În culturi de celule ramiprilatului a crescut activitatea eNOS de aproximativ două ori. Efectul a fost demonstrat și in vivo pentru: ramipril, quinapril, imidapril și perindopril.

Antagoniștii receptorilor AT1 au de asemenea capacitatea de a crește deficitul de eNOS mRNA la animalele de laborator hipertensive.

Blocanții canalelor de calciu: sunt frecvent utilizați în tratamentul hipertensiunii și a ischemiei cardiace. Acțiunea primară a acestor compuși este scăderea influxului de Ca^{2+} în mușchii netezi vasculari și în cardiomiocite. Acești compuși au un efect antiaterosclerotic independent de scăderea tensiunii arteriale. Mecanism presupus este intervenția în activitatea eNOS.

Blocanții canalelor de calciu, în special cei de tipul dihidropiridină, au proprietăți antioxidante. Prandipina și amlodipina au crescut activitatea superoxid dismutazei, iar nifedipina a scăzut generarea de anion superoxid în culturi de celule.

Antioxidanții. Deseori se presupune că antioxidanții doar reduc cantitatea de anion superoxid, crescând astfel cantitatea de monoxid de azot disponibil pentru celule. Studii de cinetică au arătat că constanta

vitezei de reacție între antioxidanți și anionul superoxid este mai mică decât între monoxidul de azot și anionul superoxid. Studii recente au demonstrat că unii antioxidanți (acid nordihidroguaiaretic, catecoli, N-acetil cisteină, etc.) pot crește activitatea enzimatică a eNOS precum și cantitatea de eNOS mRNA.

Antioxidanți cunoscuți cum ar fi vitamina C și E nu cresc activitatea eNOS, dar vitamina C stabilizează chimic tetrahidrobiopterina și astfel îmbunătățește activitatea eNOS. Astfel se explică îmbunătățirea disfuncției endoteliale de către vitamina C în ateroscleroză, hipercolesterolemie, fumat și hipertensiune.^{16,35}

Dintre substanțele care scad sinteza de monoxid de azot putem menționa:

Glucocorticoizii: sunt larg folosiți ca antiinflamatori și imunosupresanți. S-a demonstrat că glucocorticoizii scad cantitatea de eNOS mRNA în celulele endoteliale, aortă și alte țesuturi ale șobolanilor tratați. Scăderea cantității eNOS este mecanismul de acțiune al producerii hipertensiunii induse de corticosteroizi, efect secundar consecutiv administrării sistemice a glucocorticoizilor. Tratamentul cu dexametazonă crește tensiunea arterială fără a modifica Na^+ și K^+ în urină, deci mecanismul mineralcorticoid este exclus.

Ciclosporina A: este folosită ca imunosupresant. Efectele secundare ale acestui produs sunt hipertensiunea și toxicitatea renală. Toxicitatea renală se datorează vasoconstricției renale datorată dezechilibrului substanțelor vasoactive: tromboxani, angiotensina II, prostaciclina și NO.

Aorta șobolanilor tratați câteva zile cu ciclosporină A au arătat o relaxare dependentă de endoteliu redusă, dar răspuns la nitroglicerina nemodificat. Explicația este că această substanță crește activitatea eNOS, lucru care cum am arătat mai sus nu înseamnă neapărat creșterea cantității de monoxid de azot și vasodilație.

Eritropoietina: administrarea prelungită duce la apariția hipertensiunii sau la exacerbarea hipertensiunii deja existente. Studiile efectuate au fost contradictorii: unii autori au găsit nivele de monoxid de azot crescute, alții normale sau scăzute.

Oxigenul hiperbar: s-a descoperit că în condiții hiperbare are loc contracția vaselor de sânge în teritoriul cerebral și scăderea fluxului de sânge. Prin studii pe șobolani s-a demonstrat că această scădere a fluxului sanguin este determinată de scăderea cantității de monoxid de azot.^{7,8,11,35}

În permanență sunt descoperite noi efecte biologice ale monoxidului de azot. Dintre cele mai cunoscute putem menționa:

-efecte vasculare: monoxidul de azot are o influență importantă asupra tonusului mușchilor vasculari netezi și asupra tensiunii arteriale. Monoxidul de azot este eliberat sub acțiunea acetilcolinei și altor vasodilatatori dependenți de endoteliu. NO joacă un rol important în reglarea fiziologică a tensiunii arteriale, lucru sugerat de faptul că reducerea sintezei de monoxid de azot crește tonusul vascular și crește

semnificativ tensiunea arterială.

Pe lângă acțiunea vasodilatatoare monoxidul de azot are și o acțiune de inhibare a adeziunii neutrofililor la endoteliul vascular.^{5,14,26,35}

- efecte asupra sistemului respirator: monoxidul de azot îmbunătățește funcția cardiopulmonară la pacienții cu hipertensiune pulmonară. Aceasta este o indicație pentru folosirea monoxidului de azot ca atare sub formă de inhalații în concentrații de câteva părți la un milion. La nivel pulmonar monoxidul de azot este implicat și în frecvența mișcării celulelor cu cili, secreția de mucus și exudarea plasmiei.^{14,26,63}

- efecte în imunitate; rol în șocul septic: în cursul infecțiilor cu bacterii gram negative s-a constatat o creștere a cantității de nitrat eliminat prin urină. Nitratul este metabolizat rezultat prin oxidarea monoxidului de azot. Lipopolizaharidele conținute de peretele bacterian activează NOS inductibilă rezultând o cantitate exagerată de monoxid de azot care este considerat responsabil de hipotensiunea, șocul și moartea consecutive infecțiilor severe.

Monoxidul de azot produs de nitrogen oxid sintetiza celulelor fagocitare are un rol important în procesul de fagocitoză. Acțiunea se datorează probabil speciilor reactive de azot și oxigen care sunt capabile să oxideze și să denatureze bacteriile fagocitate.^{26,29,42,63}

- influența asupra procesului apoptotic: pierderea contactului între celule și matricea extracelulară, unul dintre factorii declanșatori ai apoptozei (moarte celulară programată) este un fenomen intens studiat. Apoptoza determinată de pierderea adeziunii este inițiată de substanțele antiadezive. Monoxidul de azot este una dintre aceste substanțe antiadezive care au capacitatea de a induce moarte programată a unor tipuri de celule. Acest fenomen este întâlnit la diferite tipuri de celule epiteliale.

Dacă în cazul celulelor epiteliale NO stimulează apoptoza, în cazul miocitelor s-a constatat fenomenul invers de protejarea celulei miocardice de efectul de inducere al apoptozei de către palmitat.^{10,12,39,55}

- efecte în carcinogeneză: s-a constatat că NO intervine și în procesul de carcinogeneză însă substanța nu prezintă un efect unidirecțional, uneori având efect anticarcinogen alteori procarcinogen.

În studii pe șobolani cărora li s-a indus formarea cancerului prin metode chimice s-a constatat că inhibitorii NOS agravează evoluția bolii. În acest caz NO are efect benefic.⁴⁹

Studii pe șobolani de sex feminin iradiati cu radiații γ , și cărora li s-a administrat dietilstilbestrol, au arătat că inhibitorii NOS precum și substanțe care captează specific NO (Fe^{2+} -dietilditiocarbamat) au ca efect scăderea incidenței cancerului mamar (1/4 din lotul netratat).^{23,25}

-efecte asupra procesului aterosclerotic: placa de aterom formată în hipercolesterolemie duce la scăderea producerii de monoxid de azot și scăderea răspunsului vasodilatator mediat de endoteliu. Acțiunea benefică a monoxidului de azot în procesul aterogen este datorată

următoarelor acțiuni:

-inhibarea adeziunii elementelor circulante de peretele vascular

-inhibarea agregării plachetare

-inhibarea aderenței și infiltrării monocitelor.^{2,3,41}

-acțiunea asupra plachetelor sanguine: monoxidul de azot este un inhibitor potent al adeziunii și agregării plachetare. Plachetele conțin NOS, atât forma inductibilă cât și cea constitutivă, dar într-o cantitate mult mai mică decât cea din celulele endoteliale.^{20,26,47,54}

-efecte în transplantul de organe: accelerarea procesului de ateroscleroză în organele transplantate este o problemă des apărută și este cauza majoră a insuccesului în transplantul de organe ducând la retransplantare sau moarte. Reducând cantitatea de radicali liberi implicați în aceste procese, monoxidul de azot poate acționa ca un citoprotector inhibând agregarea plachetelor și neutrofililor și adeziunea acestora la peretele vascular. Concentrații mari de monoxid de azot au efecte negative în timpul respingerii acute a grefei datorită inducerii NOS inductibile de către citokine. Inhibarea sintezei NO în acest caz duce la prelungirea supraviețuirii grefei la animalele de experiență.²⁶

-efecte asupra SNC: monoxidul de azot are un rol major în sistemul nervos central, fiind un neurotransmițător. În unele condiții probabil că intervine în procesele neurodegenerative. Eliberarea postsinaptică a monoxidului de azot urmată de activarea receptorului pentru N-metil D-aspartat (glutamat) inițiază eliberarea presinaptică a glutamatului, acționând ca un mesager "retrograd". Deschiderea canalelor de calciu și activarea NOS duce la producerea de monoxid de azot care difuzează rapid în terminația presinaptică unde activează guanilat ciclaza cu creșterea cantității de cGMP care facilitează eliberarea mediatorului.

Se știe că activarea prelungită a receptorilor glutamatergici duce la degenerarea neuronilor. Acest fapt este atribuit unui influx masiv de calciu care activează NOS-1 dependentă de calmodulină și duce la o creștere susținută a concentrației de NO. Accelerarea neurodegenerării de către aminoacizii excitatori se datorează creșterii cantității de specii reactive de oxigen; superoxid dismutaza are un efect benefic în acest caz. Leziunile pot fi mediate de generarea radicalului peroxinitrit cu afinitate mare pentru enzime cu grupări sulfhidril, cum ar fi calciu ATP-aza. Inhibarea calciu ATP-azei de către peroxinitrit duce la acumularea calciului și neurodegenerarea asociată. NOS-2 a fost implicată de asemenea în boli neurodegenerative: boala Alzheimer, scleroza multiplă și boala Huntington.^{18,26,27}

- efecte asupra sistemului nervos periferic: neuronii nonadrenergici-noncolinergici (NANC) sunt larg distribuiți în țesuturi, în special în tractul gastro-intestinal și aparatul reproductiv. NO este mediator pentru unele acțiuni ale NANC, iar unii neuroni NANC eliberează monoxid de azot. Ereția penisului

este cauzată de eliberarea NO din neuronii nonadrenergici -noncolinergici; monoxidul de azot produce relaxarea musculaturii netede în corpul cavernos (factor inițiator al erecției) și inhibitorii NOS previn erecția cauzată de stimularea nervului pelvian la șobolani.²⁶

- efecte în procesul inflamator: monoxidul de azot are un rol important atât în inflamația acută cât și în cea cronică. NOS-3 este implicată în vasodilatația prezentă în inflamația acută. Leziunile din psoriazis, astmul, și alte boli inflamatorii sunt însoțite de nivele crescute NO și NOS-2. Fluidul sinovial al pacienților cu artrită conține în cantități crescute produși de oxidare ai NO, în special peroxinitrit. Studii recente au arătat că monoxidul de azot stimulează sinteza de prostaglandine pro-inflamatoare prin activarea ciclooxigenazei COX-2. Studii cu inhibitorii ai NOS-2 au arătat că NO este necesar pentru menținerea inducției genei responsabile de sinteza COX-2.^{22,28,36,53}

- efecte asupra mușchilor striati: experimental pe șobolani s-a studiat efectul inhibitorilor NOS asupra musculaturii striate. S-a constatat că administrarea cronică a inhibitorilor NOS duce la scăderea vitezei de mers la șobolani și atrofia mușchilor. Activitatea se datorează blocării sintezei de NO în endoteliu și scăderii astfel a perfuziei sanguine în mușchi.^{34,58}

-efecte asupra tegumentelor: s-a constatat că monoxidul de azot are diferite funcții și la nivelul tegumentelor. Pe lângă acțiunea vasodilatatoare mai răspunde de ameliorarea eritemului indus de radiația uv, stimularea melanogenezei, induce vindecarea rănilor, efect antibacterian, cancerul de piele: efectul NO în cancerul de piele nu este încă bine stabilit. Unele studii au arătat că stimularea NOS joacă rol activ în evoluția cancerului, altele au demonstrat că inducerea NOS scade capacitatea tumorilor de a forma metastaze.

Reactivitatea monoxidului de azot poate genera însă efecte citotoxice. Înainte de a stabili țintele celulare ale monoxidului de azot se pune întrebarea: cum poate să scape din celula producătoare monoxidul de azot (sintetizat de NOS inductibilă care se află în citoplasmă) fără să reacționeze cu multitudinea de compuși celulari producând distrugerii celulare? Există două căi pe care se poate rezolva această problemă: rute speciale de transport sau folosirea unor molecule transportoare cu care NO formează compuși inofensivi. Forme de transport celular al NO ar putea fi: complex dinitrozil-Fe²⁺, adduct N-hidroxi-L-arginină-NO și complexul glutation-NO.

După ce este secretat de celula efectoră, NO difuzează la celula țintă aflată în apropiere. NO este foarte ușor difuzibil și trece rapid de membrana celulară. Există câteva molecule în membrana celulelor (receptori, molecule de transport) cu care NO ar putea reacționa. Singura astfel de reacție cunoscută este cu receptorul NMDA. S-a observat că în concentrații mici NO, în celulele musculare netede, activează canalele de K⁺ și Na⁺-K⁺-ATPaza. Pe de altă parte la concentrații mari inhibă Na⁺-K⁺-ATPaza, închide canalele de K⁺ și

Ca²⁺ în celulele â pancreatice și H⁺-ATPaza în veziculele sinaptice din SNC. În celule tumorale NO produce depolarizarea membranei. În concluzie, NO modifică mișcarea ionilor prin membrana celulară și modifică potențialul acesteia.

După difuziune în celula țintă, NO poate inhiba enzimele tiolice prin S-nitrozilare; de exemplu afectarea sintezei ATP prin acest mecanism duce la afectarea celulei.

O altă țintă intracelulară pentru NO este mitocondria. Monoxidul de azot schimbă fluxul de ioni prin membrana mitocondriei ducând la eliberarea Ca²⁺ în citosol.

Următoarea țintă celulară pentru NO este nucleul. NO determină tranziția G:C → A:T și determină ruperea lanțului ADN, ambele efecte fiind puse pe seama nitrozării deoxinucleotidelor. Inducerea indirectă a rupei lanțului de către radicalul superoxid sau peroxinitrit, a formării N-nitrozaminelor, a activării sau inhibării enzimelor necesare homeostaziei nucleului sunt mecanisme ce nu pot fi excluse.

Dacă ADN-ul nu poate fi reparat poate să apară apoptoza sau dezvoltarea de celule canceroase. Apoptoza celulelor canceroase este indusă de proteina p53, care este denumită "gardianul nucleului". Sinteza acestei proteine este accelerată de către NO. Enzimele responsabile de repararea ADN, cum ar fi: ribonucleotid reductaza, O-metilguanin-ADN metiltransferaza, formamidopirimidin-ADN glicolaza, sunt inhibitate de monoxidul de azot.

Altă proteină implicată în repararea ADN este poli(ADP-riboză) polimeraza (PARP). Administrarea de NO duce la creșterea sintezei PARP.

Între susceptibilitatea unor celule ale mamiferelor și a unor celule canceroase la acțiunea toxică a NO există mari diferențe:

-neuronii și celulele beta insulare ale pancreasului sunt cele mai sensibile la acțiunea toxică a NO

-celulele epiteliale și cele endoteliale sunt rezistente la acțiunea NO

-celulele hepatice au sensibilitate medie

-unele celule canceroase sunt sensibile la început dar în timp pierd această sensibilitate.

Cel mai important antioxidant, glutationul, are un rol important în capturarea NO și a speciilor reactive de azot. Glutacionul reacționează cu NO formând S-nitrosoglutation. Scăderea concentrației de glutacion crește semnificativ sensibilitatea celulelor la acțiunea NO.

S-au descris la bacterii mecanisme inductibile de protecție împotriva NO, unde concentrații mici de NO determină expresia unor gene responsabile de sinteza superoxid dismutazei, endonucleazei IV (enzimă de reparare a ADN ce a suferit distrugerii oxidative), glucozo-6-fosfat dehidrogenaza și alte enzime considerate ca răspunsuri la stresul oxidativ.^{1,3,4,7,24,30}

Cu toate că anterior am prezentat multe acțiuni citotoxice ale monoxidului de azot, multe studii arată rolul benefic al monoxidului de azot în stresul oxidativ.

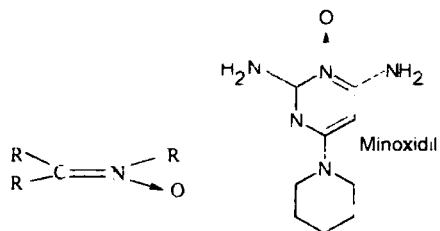


Figura 3. Structura chimică a nitronelor și a minoxidilului

NO inhibă peroxidarea lipidelor determinată de sistemul $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$, de speciile reactive de oxigen sau de azocompuși. NO inhibă de asemenea și preoxidarea lipidelor de către macrofagele activate sau catalizată de Cu^{2+} . Cantități mici de NO protejează celulele împotriva tratamentelor de scurtă durată cu H_2O_2 sau alchil peroxizi și previne apariția leziunilor celulelor endoteliale provocate de LDL sau H_2O_2 .

În creier producerea NO în cursul ischemiei duce la efecte atât neuroprotectoare cât și neurotoxice. Producerea vasculară de NO produce vasodilatație și protejează împotriva leziunilor ischemice, pe când producerea neuronală a NO duce la neurodegenerare. NO produs de NOS inductibilă joacă rol important în leziunile ulterioare ischemiei.

În concluzie putem spune că NO este citoprotector acționând direct ca un blocant al propagării reacțiilor radicalice și ca un inductor al mecanismelor de protecție. La concentrații mari de NO apar și efectele toxice ale acestui compus.^{10,12,45,50}

Există în terapie substanțe capabile să genereze în vivo monoxid de azot:

Monoxidul de azot se administrează ca atare sub formă de inhalatii în concentrații de câteva părți la milion doar în hipertensiunea pulmonară la adulți și nou născuți.

Nitriții și nitrații organici sunt substanțe folosite ca și coronarodilatatoare. Sub acțiunea glutathion S-transferazei are loc denitrarea acestor compuși cu formare de ion nitrit care apoi este convertit la monoxid de azot care suplinește lipsa celui generat de endotelium. Deoarece metabolizarea acestora este tiol dependentă, relativ repede, apare tahifilaxia la acești compuși, ceea ce pentru o anumită perioadă (necesară refacerii rezervei tiolice) necesită administrarea de alte coronarodilatatoare.

Nitroprusiatul de sodiu folosit în urgențe hipertensive sub supraveghere medicală eliberează spontan monoxid de azot.

Molsidomina este cap de serie din clasa antianginoaselor cu nucleu sidnoniminic. Avantajul major este metabolizarea independentă de rezerva tiolică a organismului, astfel că nu apare tahifilaxia.

Nitronele sunt substanțe capabile să cedeze monoxid de azot. Pe lângă capacitatea de a ceda monoxid de azot acestea captează radicali liberi. Deși au fost intens studiate și s-au găsit multiple întrebuințări

BIBLIOGRAFIE

- BARRIVIERA ML, FONTES CF, HASSON-VOLOCH A et al. - Influence of Na^+ , K^+ - ATPase and effects on the membrane lipids, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2005, 13:10-20.
- BLOCH W et al - Ischemia increases detectable endothelial nitric oxide synthase in rat and human myocardium, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2001, 5:317-333.
- BURNEY S, TAMIR S, GAL A - A mechanistic analysis of nitric oxide-induced cellular toxicity, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 1997, 1:130-144.
- BUSTAMANTE J, BRESIER GERALDINE - Sequential NO production by mitochondria and endoplasmic reticulum during induced apoptosis, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2002, 6:333-341.
- BUTLER AR, RIDD JH - Formation of nitric oxide from nitrous acid in ischemic tissue and skin, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2004, 10:20-24.
- CALS-GRIERSON MM, ORMEROD AD - Nitric oxide function in the skin, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2004, 10:179-193.
- CASTRO-BLANCO S, ENCINAS MJ - Expression of nitrergic system and protein nitration in adult rat brains submitted to acute hypobaric hypoxia, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2003, 8:182-201.
- CHAVKO M, AUKER CR, MCCARRON RM - Relationship between protein nitration and oxidation development of hyperoxic seizures, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2003, 9:18-23.
- CRISTEA AN - *Farmacologie*, Ed. Medicală București, 1999, 241-250.
- DAL SECCO D, PARON JA - Neutrophil migration in inflammation: nitric oxide inhibits rolling, adhesion, and induced apoptosis, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2003, 9:153-164.
- DEMCHENKO IT - Hyperbaric oxygen reduces cerebral blood flow by inactivating nitric oxide, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2000, 4:597-608.
- DIMMELER S, ZEHER AM - Nitric oxide and apoptosis: another paradigm for the double-edged role of nitric oxide, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 1997, 4:275-281.
- DOGARU MT, VARI CE - *Compendiu de farmacologie generală*, Ed. University Press, Tg-Mureș, 2003, 120.
- FERRINI MG, VERNET D, MAGEE TR et al - Antifibrotic role of inducible nitric oxide synthase, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2002, 6:283-394.
- FLAM BR, HARTMANN PJ - Cavelolar localization of arginine regeneration enzymes, argininosuccinate synthase, and lyase, with endothelial nitric oxide synthase, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 5:187-197.
- FURST Z - *Farmakologia*, Medicina, Budapest, 2001, 195-197.
- GAGE FA, VODOVOTZ Y - Normalization of nitric oxide flux improves physiological parameters of porcine kidneys maintained on pulsatile perfusion, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2003, 9:141-147.
- GATTO EM - Overexpression of neutrophil neuronal nitric oxide synthase in Parkinson's disease, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2000, 4:534-539.
- GOODHART DM, ANDERSON TJ - Role of nitric oxide in coronary arterial vasomotion and the influence of coronary atherosclerosis and its risks, *American journal of cardiology*, 1998, 82:1034-1039.
- GOOR H - Nitric oxide inhibition enhances platelet aggregation in experimental anti-Thy-1 nephritis, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2001, 5:525-533.
- HANSPAL IS, MAGID KS, WEBB DJ et al - The effect of oxidative stress on endothelium-dependent and nitric oxide donor-induced relaxation: implications for nitrate tolerance, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 2001, 5(6):125-129.
- HASSAN MS, MILEVA MM, DWEEK HS et al - Nitric oxide products degrade chondroitin sulfates, *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 1998, 2:360-365.

23. INANO H, ONODA M – *Role of nitric oxide in radiation-induced initiation of mammary tumorigenesis in rats*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2003, 8:144-148.
24. JOURD'HEUIL D, MILLS L, MILES AM, GRISHAM MB – *Effect of nitric oxide on hemoprotein-catalyzed oxidative reactions*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 1998, 2:7-44.
25. JYOTHI M, KHAR A – *Induction of nitric oxide production by natural killer cells: its role in tumor cell death*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 1999, 3:409-418.
26. KATZUNG BG – *Basic & Clinical Pharmacology*, McGraw Hill USA, 2004, 313-318.
27. KEILHOFF G, FANSA H, WOLF G – *Neuronal NOS deficiency promotes apoptotic cell death of spinal neurons after peripheral nerve transection*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2004, 10:101-111.
28. KHATIB AM, SIEGRIED G et al – *The mechanism of inhibition of DNA synthesis in articular chondrocytes from young and old rats by nitric oxide*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 1997, 1: 218-225.
29. KOPEC KK, CARROLL RT – *Phagocytosis is regulated by nitric oxide in murine microglia*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2000, 4:103-111.
30. KRONCKE KD, FEHSEL K, KOLB-BACHOFEN V – *Nitric oxide: Cytotoxicity versus Cytoprotection – How, why, when and where?*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 1997, 1:107-120.
31. LANCASTER JR Jr – *A tutorial on the diffusibility and reactivity of free nitric oxide*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 1997, 1:18-30.
32. LAU M – *Arginine, citrulline, and nitric oxide metabolism in end-stage renal disease patients*, Journal of clinical investigation, 1998, 9:105-109.
33. LEHENSKEYI VV, ZELENSKYI SN, STEFANOV AV – *Ca²⁺ - sensitivity and cGMP – independent effects of NO in vascular smooth muscle*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2005, 12:105-113.
34. LEPORE DA, KOZLOV AV, STEWART AG et al – *Nitric oxide synthase-independent generation of nitric oxide in rat skeletal muscle ischemia-reperfusion injury*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2005, 3:75-84.
35. LI H, WALLERATH T, MUNZEL T, FORSTERMANN U – *Regulation of endothelial-type NO synthase expression in pathophysiology and in response to drugs*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2002, 7:149-164.
36. LOPEZ-MORATALLA N, GONZALES A – *Monocyte inducible nitric oxide synthase in multiple sclerosis: regulatory role of nitric oxide*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 1997, 1:95-104.
37. MANUKHINA EB, MALYSHEV IY – *Production and storage of nitric oxide in adaptation to hypoxia*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 1999, (3)5:393-401.
38. MARTEUS H, MAVROPOULOS A – *Nitric oxide formation in the oropharyngeal tract: possible influence of cigarette smoking*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2004, 11:247-255.
39. MONTEIRO HP, SILVA EF, STERN A., *Nitric oxide: a potential inducer of adhesion-related apoptosis-anoikis*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2004, 10:1-10.
40. MURIEL P, SANDOVAL G – *Nitric oxide and peroxynitrite anion modulate liver plasma membrane fluidity and Na⁺/K⁺-ATPase activity*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2000, 4:333-342.
41. NAPOLI C, IGNARRO LJ – *Nitric oxide and atherosclerosis*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2001, 5:88-97.
42. NAPPI JA, VASS E, FREY F – *Nitric oxide involvement in Drosophila immunity*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2000, 4:423-430.
43. NEGOTIU D – *Tratat de chimie anorganică*, vol. 2, Editura tehnică, București, 1972, 660-675.
44. NOYMAN I, MARIKOVSKY M, SASSON S et al – *Hyperglycemia reduces nitric oxide synthase and glycogen synthase activity in endothelial cells*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2002, 7:187-193.
45. PIANTADOSI CA, TATRO LG, WHORTON RA – *Nitric oxide and differential effects of ATP on mitochondrial permeability transition*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2002, 6:45-60.
46. POLADIA DP, BAUER JA – *Nitric oxide in the urinary bladder: involvement of auto-relaxation*, Nitric Oxide: Biol. and chem., 2004, 10:51-52.
47. RICHARDSON G, HICKS SI. – *The ingestion of inorganic nitrate increases gastric S-nitrosotiol levels and inhibits platelet function in humans*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2002, 7:24-29.
48. SCHAFER MR, TANTRY U – *Nitric oxide metabolism in wounds*, Journal of surgical research, 1997, 71:25-31.
49. SCHLEIFFER R, DURANTON B, GOSSE F et al – *Nitric oxide synthase inhibition promotes carcinogen-induced preneoplastic changes in the colon of rats*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2000, 4: 583-589.
50. SESSA CW – *Regulation of endothelial-derived nitric oxide synthase by posttranslational modifications and protein-protein interactions*, Nitric oxide: Biology and Chemistry, 1998, 2:388-389.
51. SHI S, WANG G, WANG Y et al – *Protective effect of nitric oxide against oxidative stress under ultraviolet-B radiation*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2005, 13:1-9.
52. SILACCI P, FORMENTIN K – *Unidirectional and oscillatory shear stress differentially modulate NOS III gene expression*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2000, 4:47-56.
53. STUEHR D – *Structure-function studies of inducible NO synthase*, Nitric oxide: Biology and Chemistry, 1998, 2:385-387.
54. TERAN E, ESCUEDRO C, VIVERO S – *Physiological changes in platelet aggregation and nitric oxide levels during menstrual cycle in healthy women*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2002, 7:217-220.
55. TSANG MYC, COWIE SE, RABKIN SW – *Palmitate increases nitric oxide synthase activity that is involved in palmitate-induced cell death in cardiomyocytes*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2004, 10:11-19.
56. UEMATSU MY, OHARA Y – *Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress*, American Journal of Physiology, 1995, 269:1371-1378.
57. WALLERATH T, LI H – *A blend of polyphenolic compounds explains the stimulatory effect of red wine on human endothelial NO synthase*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2005, 12:97-104.
58. WANG MX, MURRELL DF, SZABO C et al – *Nitric oxide in skeletal muscle: inhibition of nitric oxide synthase inhibits walking speed in rats*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2001, 5:219-232.
59. WEITZBERG E, LUNDBERG JON – *Nonenzymatic nitric oxide production in humans*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 1998, 2:1-7.
60. WILLMOT M, GRAY I, GIBSON C et al – *Asystematic review: of nitric oxide donors and L-arginine in experimental stroke; effects on infarct size and cerebral blood flow*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2005, 12:141-149.
61. WITTE MB, THORNTON FJ, EFRON DT et al – *Enhancement of fibroblast collagen synthesis by nitric oxide*, Nitric Oxide: Biology and chemistry, 2000, 4:572-582.
62. www.Wikipedia.com, Nitric oxide
63. YATES HD – *Role of exhaled nitric oxide in asthma*, Immunology and cell biology, 2001, 79:178.

Imagistica tumorilor intramedulare

A.Bălașa¹

Patologia tumorilor intramedulare este rară, reprezentând 4-10% din patologia neoplazică a întregului sistem nervos. În investigarea radiologică a tumorilor intramedulare, imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este metoda de elecție deoarece permite efectuarea diagnosticului diferențial și ghidează procedura chirurgicală. Pe imaginile IRM cu administrare de contrast, în cea mai mare parte a cazurilor tumorile intramedulare produc o creștere în volum a măduvei și prezintă priză de contrast. Chisturile nontumorale tind să fie localizate la polii tumorilor intramedulare și nu se încarcă cu contrast în timp ce chisturile tumorale prezintă o încărcare cu contrast. Ependimoamele intramedulare reprezintă cea mai frecventă tumoră intramedulară a adultului, iar astrocitomul cea mai frecventă tumoră intramedulară la copil. Împreună formează aproximativ 70% din tumorile intramedulare. Caracteristici imagistice ale ependinomului sunt: localizarea centromedulară, prezența unui plan bun de delimitare și priză de contrast omogenă. Astrocitoamele intramedulare sunt situate excentric în măduvă, rău delimitate și au priză inomogenă de contrast. Alte tumori intramedulare sunt hemangioblastoame, gangliogliome, metastazele și limfoame primare.

Cuvinte cheie: tumori intramedulare, ependinoame, astrocitom

Intramedullary spinal cord neoplasms are rare, representing about 4-10% of all central nervous system tumors. These lesions are important to the radiologist because magnetic resonance imaging (MRI) is the preoperative choice of study to differential diagnosis and it guides surgical resection. Performing contrast magnetic resonance imaging, intramedullary spinal tumors almost always produce an expansion of the spinal cord and show enhancement. Syringohydromyelia and cystic lesions are frequently associated with intramedullary tumors. Nontumoral cysts tend to be located at the poles of the tumors and do not enhance on contrast-enhanced MRI, whereas cysts within the substance of the tumor are considered tumoral cysts and demonstrate peripheral enhancement. Spinal cord ependymomas are the most common type in adults, and astrocytomas are more frequently met in children. A central location within the spinal cord, presence of cleavage plane, and intense homogeneous enhancement are imaging features of the ependymoma. Intramedullary astrocytomas are usually excentrically located within the cord, are ill defined, and have patchy enhancement after intravenous contrast administration. Other spinal cord tumors include: hemangioblastomas, gangliogliomas, metastatic disease and primary lymphomas.

Key words: intramedullary spinal tumors, ependymomas, astrocytomas

Criterii de diagnostic imagistic ale tumorilor intramedulare

În depistarea și caracterizarea tumorilor intramedulare imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) s-a dovedit superioară față de mielografie și computer tomografia (CT) postmielografie. Lărgirea subtilă a măduvei este dificil de detectat cu vechile metode. S-a demonstrat că mielografia detectează doar 50% din tumorile intramedulare.

În diagnosticul tumorilor intramedulare există trei criterii esențiale:

1. Creșterea în diametru a măduvei. Lipsa acestui criteriu sugerează o etiologie nonneoplazică a leziunii, cum ar fi boli demielinizante, sarcoidoză, angiopatia amiloidă, fistule durale arterio-venoase,

infarct medular etc. Diferențierea leziunilor neoplazice de cele nonneoplazice este esențială. Într-o serie de 212 pacienți suspecți ca având tumori intramedulare, 9 (4%) au avut leziuni nonneoplazice. La nici unul dintre aceștia nu s-a evidențiat prin investigația IRM preoperatorie expansiunea măduvei.

2. Asocierea dintre tumorile intramedulare și chisturile spinale. Există două tipuri de chisturi: tumoral și nontumoral. Chisturile situate la polii porțiunii solide ai tumorii reprezintă de obicei o dilatație reactivă a canalului central (siringomicelă). Aproximativ 60% din tumorile intramedulare au asociate chisturi rostrale sau caudale (așa numitele chisturi satelite sau polare). Acestea nu sunt parte a tumorii și nu se încarcă cu contrast, nu sunt septate și nu au echogenitatea pereților la ecografia intraoperatorie. În contrast, chisturile tumorale se situează în interiorul tumorii și au frecvent priză periferică de contrast, întâlnindu-se mai frecvent în cazul astrocitoamelor decât al ependimoamelor. Identificarea și localizarea porțiunii tumorale cu priză de contrast (inclusiv a

Disciplina Neurochirurgie, Clinica de Neurochirurgie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: Dr. Adrian Bălașa, 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: ipascu@yahoo.com

chisturilor tumorale cu priză de contrast) este vitală, permițând efectuarea unor aborduri limitate numai la zonele cu iodofilie. Prezența unei cavități chistice intramedulare este urmărită cu ușurință în secvențele T1, deși chisturile cu conținut proteic crescut pot să apară izointense. În secvențele T2 aceste leziuni apar sub forma unui hipersemnal intramedular. Deoarece IRM este foarte sensibil la prezența sângelui, orice arie de hemoragie este ușor sesizabilă. Dacă hemoragia se produce intrachistic atunci pe secvențele IRM apare un nivel lichidian. Din cauza evoluției produșilor de degradare ai hemoglobinei intensitatea semnalului în compartimentul superior și inferior variază.

3. Încărcarea cu contrast paramagnetică a leziunilor intramedulare permite în special detectarea leziunilor focale cum sunt metastazele și hemangioblastoamele. Ambele leziuni sunt bine circumscrise și produc un marcat edem perilezional. Din cauza prezenței acestui edem, creșterea în volum a măduvei se întinde pe un teritoriu mult mai mare, administrarea de gadolinium permițând localizarea exactă a tumorii. Situația se schimbă în cazul gliomelor medulare care, ca și gliomele cerebrale, demonstrează o arie de încărcare cu contrast care nu coincide cu limitele reale ale acestor tumori infiltrative. Teritoriul cu priză de contrast poate reprezenta în cazul gliomelor zona în care tumora este activă, marcând astfel partea tumorală ce trebuie biopsiată. Deși gliomele cerebrale de grad mic tind să nu se încarce la administrarea de contrast, marea majoritate a gliomelor medulare se încarcă după administrarea de contrast. Existența gliomelor intramedulare ce nu se încarcă la administrarea de gadolinium, este extrem de rară. Într-un studiu pe 55 de pacienți cu gliome medulare la care s-a folosit pentru investigare IRM cu administrare de gadolinium, în 54 din cazuri s-a demonstrat prezența prizei de contrast. Din această cauză folosirea de contrast poate diferenția tumorile intramedulare de alte tipuri de leziuni care produc creșterea volumului medular cum ar fi sechelele postmielice sau cavitățile siringomielice benigne. În cazul în care o leziune intramedulară nu prinde contrast probabilitatea ca această leziune să fie o tumoră este foarte mică.³⁸

TUMORI PRIMARE INTRAMEDULARE

1. GLIOAME INTRAMEDULARE

Gliomele constituie 19% din tumorile spinale

1.a. ASTROCITOAME INTRAMEDULARE

Astrocitoamele reprezintă 36-54% din totalul gliomelor. Astrocitoamele constituie mai mult de 50% din tumorile intramedulare la copii, iarependinoamele reprezintă 25% din patologia intramedulară pediatrică. Cea mai frecventă localizare a astrocitoamelor este la nivelul măduvei toracale. Prezența astrocitoamelor scade în frecvență la nivelul măduvei toracale inferioare și lombare, spre deosebire deependinoame care frecvență crește în măduva caudală. Cea mai mare parte din aceste tumori sunt dispuse intramedular deși rar pot fi exofitice intradural extramedular. Philipson și colab. descriu un caz de astrocitom pilocitic extramedular cu

origine radiculară, produs probabil prin deplasarea distală sau ectopie de țesut nervos central.¹⁰ Radiografia simplă spinală poate arăta lărgirea canalului spinal și eroziune osoasă.

Mielografia și CT evidențiază prezența unei mase intramedulare.

Datorită superiorității în detectarea și caracterizarea leziunilor intramedulare, IRM este cea mai bună metodă de investigare a acestui tip de patologie. Pe secvențele T1, aceste tumori determină un hiposemnal, iar lărgirea medulară este uneori semnificativă. În secvențele T2 aceste leziuni înconjurate de edem apar în hipersemnal. După administrarea de contrast, marea majoritate a astrocitoamelor demonstrează priză de contrast, dar din cauza caracterului infiltrativ al acestora, lipsei capsulei tumorale și a planului de clivaj, marginea acestor tumori este prost definită și neregulată. Priza de contrast se produce de obicei imediat după administrarea de gadolinium deși poate fi și întârziată în cazul tumorilor necrotice. IRM este de asemenea foarte util în diferențierea țesutului tumoral de formațiunile chistice asociate (Figura 1 a, b).

Chisturile pot fi intratumorale, supra sau infero lezionale. Aceste chisturi supra și infero tumorale nu conțin celule tumorale și ca urmare nu necesită excizia chirurgicală ci doar drenarea lor. Priza de gadolinium s-a demonstrat utilă în identificarea naturii chisturilor asociate tumorilor intramedulare. Astfel, chisturile tumorale prezintă priză de contrast în timp ce pereții chisturilor benigne nu se încarcă la administrarea de gadolinium. Atât chisturile neoplazice cât și cele reactive tind să aibă un hiposemnal în secvențele T1 și hipersemnal în T2 comparativ cu tumora solidă. Intensitatea semnalului chistului poate fi identică cu partea solidă a tumorii pe secvențele fără contrast în special în cazurile în care cavităția este cauzată de o



Figura 1. a. Gliom mixt intramedular la un bărbat de 27 de ani. (a). Secvențe sagitale T1 demonstrând un proces expansiv intramedular în segmentul cervical înalt cu extensie spre bulbul rahidian. Tumora este heterogenă și ușor hiperintensă



Figura 1.b. Gliom mixt intramedular la un bărbat de 27 de ani.(b).Imagini sagitale T2 ce relevă o leziune heterogenă intramedulară și prezența unui chist lichidian la nivelul bulbului. Hiposemnalul liniar intramedular (săgeată) sugerează prezența unei hemoragii. Edemul medular (cap de săgeată) este evident în partea inferioară a leziunii

necroză intratumorală. De asemenea, hemoragia sau creșterea conținutului proteic intrachistic poate duce la scăderea semnalului atât în secvențele T1 cât și T2 producând astfel un izosemnal al chistului cu tumora și măduva spinării.

Syrinxurile benigne se pot asemăna cu astrocitoamele chistice. Aceste cavități au pereți gliotici secundari pulsațiilor lichidului cefalorahidian (LCR). Acest țesut gliotic poate produce o creștere de semnal în T2 fiind greu de diferențiat de chistul tumoral. Totuși pe secvențele IRM fără contrast se pot evidenția câteva caracteristici ce pledează în favoarea unui chist tumoral și anume: intensitatea semnalului lichidian inomogenă și lipsa paralelismului între semnalul lichidului intrachistic și semnalul LCR precum și absența pulsațiilor LCR.

1.b. EPENDIMOAME INTRAMEDULARE

Sunt cele mai frecvente tumori primare medulare de la nivelul segmentului medular inferior, conului medular, și filum terminale. Ele reprezintă 58% din tumorile conului medular. Radiografia simplă este pozitivă la 63% dintre pacienții cu ependinoame și evidențiază eroziunea pediculului sau a suprafeței posterioare a corpurilor vertebrale.

CT și mielografia evidențiază prezența unui proces expansiv în teritoriul măduvei, a conului sau a filum terminale. Aceste metode diagnostice sunt oricum nespecifice.

Examinarea IRM fără contrast pune în evidență îngroșarea măduvei spinării sau a conului medular. Leziunea are aspect hipo sau izointens cu măduva în secvențele T1 și hiperintens în secvențele T2. Arii de hemoragie intratumorală pot apărea cu intensitate variabilă în ambele secvențe. Depozitele de hemosiderină sunt frecvent întâlnite mai ales la marginea superioară și inferioară a tumorii determinând un hiposemnal atât în secvențele T1 cât și în T2 (Figura 2 a, b).^{4,6}

Deși ependimomul este o tumoră încapsulată, este dificil de diferențiat de astrocitom pe baza imagisticii.

După administrarea de contrast ependimoamele au tendință să se încarce intens și omogen având deseori limite bine definite (Figura 3). Administrarea de gadolinium permite identificarea mai ușoară a chisturilor intra și peritumorale în special al acelor care dau același semnal cu leziunea sau măduva spinării pe IRM nativ. Într-un studiu pe 26 de cazuri care a urmărit corelațiile dintre aspectele IRM și subtipurile histopatologice ale ependimomului spinal, Kahan și colab. au arătat că doar 38% dintre ependimoame au prezentat o încărcare omogenă cu contrast restul de 62%



Figura 2.a. Ependimom intramedular la un bărbat de 42 ani.(a).Secvențe IRM T1 evidențiind dilatarea măduvei cervicale de la C2 la T2 cu asocierea unei syringomielie (săgeată). La polul caudal al tumorii există o zonă de hiposemnal (cap de săgeată) care poate corespunde fie cu o calcificare sau un depozit de hemosiderină



Figura 2.b. Ependimom intramedular la un bărbat de 42 ani.(b).Imagini IRM T2 demonstrează o syringomielie septată. Suprafața internă a histurilor prezintă un hiposemnal (cap de săgeată) care corespunde unei hemoragii intrachistice



Figura 3. Secvențe IRM T1 cu contrast ale unui endimom intramedular asociat cu un meningiom spinal

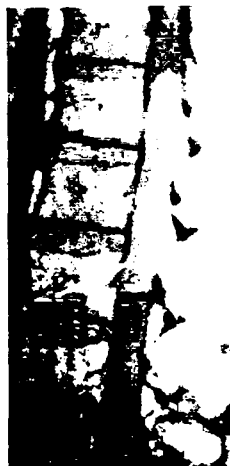


Figura 4.a. Ependimom mixopapilar la nivelul filum terminale. (a). Imagini T1 evidențiind o masă ovalară intradurală ușor hiperintensă comparativ cu măduva. Leziunea se extinde de la nivelul conului medular până la L3

demonstrând alte caracteristici de priză de contrast, incluzând aspecte heterogene (32%), încărcare în inel (19%), priză de contrast minimă (6%) și absența încărcării cu gadolinium (6%).⁵

Dintre toate subtipurile histologice de endimom, doar cel mixopapilar a demonstrat o caracteristică unică în secvențele T1. Un procentaj mare din această variantă histopatologică a prezentat o imagine de hipersemnal în T1 comparativ cu restul endimomelor care au fost hipointense în T1 (Figura 4 a, b). Această caracteristică a endimomului mixopapilar se datorează probabil acumulării intracelulare și perivascularare de mucină.⁶

Există câteva criterii de diferențiere ale endimomelor de astrocitoame:

1. Ependimomul sunt situate cel mai adesea în segmentul medular inferior sau conul medular. Cu toate acestea o proporție importantă de endimomul se întâlnește la nivelul măduvei cervicale sau toracale.⁸

2. Ependimomul au origine din celulele endimomale ale canalului central și ca urmare au tendință la expunere centromedulară.

3. Ependimomul au tendință mai mare la hemoragie comparativ cu astrocitoamele.

4. Spre deosebire de astrocitoame care tind să fie infiltrative, endimomul au capsulă și deci plan bun de crivaj ce separă tumora de țesutul medular normal.

5. Prezența chisturilor tumorale este mai des întâlnită la astrocitoame decât la endimomul.^{2,9,11}

1.c. SUBEPENDIMOAME INTRAMEDULARE

Reprezintă o variantă de endimom care poate apărea și intramedular.

Deși subependimomul are localizare în special intraventriculară au fost raportate 19 cazuri de subependimom spinal. Tumora apare în special la bărbați (74%) iar regiunea cervicală este cea mai afectată. Pe imaginile IRM această tumoră se manifestă ca o dilatație fuziformă a măduvei cu limite bine determinate. Spre deosebire de celelalte endimomul,



Figura 4.b. Ependimom mixopapilar la nivelul filum terminale. (b). Imagini IRM T1 cu contrast demonstrând priză intensă de contrast a leziunii

se situează excentric intramedular. În seria lui Jallo și colab. subependimomul încarcă contrast și are limite bine definite (50%), existând și cazuri fără priză de contrast și cu lărgirea difuză a măduvei. Tumora poate fi însoțită de edem perilezional. Imaginile IRM nu sunt suficiente în diferențierea endimomului de subependimom. Au fost descrise și cazuri de subependimom extramedular probabil cu origine în celule gliale heterotopice leptomeningiene.^{5,7}

1.d. GANGLIOGLIOAME

Un procent de 1,1% din tumorile spinale sunt reprezentate de gangliogliome. Acestea apar mai ales la copii. În seria de 27 de cazuri prezentată de Patel, jumătate au avut localizare în segmentul cervical, urmat de segmentul toracal (22%), restul fiind situate la nivelul

conului medular sau în întreaga măduvă. Tumora este expusă excentric intramedular și conține chisturi intratumorale într-o proporție mai mare decât astrocitoamele sau ependimoamele. Aceste tumori tind să lărgescă canalul spinal într-o proporție mult mai mare (92%) față de alte leziuni neoplazice intramedulare. În secvențele T1, gangliogliomul apare cu intensitate de semnal mixt putând fi hipo-, izo- sau hiperintense comparativ cu măduva. În secvențele T2 apar în hipersemnal omogen. Edemul perilezional apare în proporție mai mică decât în cazul astrocitoamelor sau ependimoamelor. Marea majoritate a gangliogliomelor spinale se încarcă după administrarea de gadolinium dar s-au descris și cazuri fără încărcare sau numai cu priză de contrast pială (Figura 5).⁷

TUMORI INTRAMEDULARE NONGLIALE

a) HEMANGIOBLASTOAME

Deși hemangioblastomul reprezintă cea mai frecventă tumoră primară a fosei posterioare la adult, acest tip de tumoră afectează rar măduva spinării, constituind numai 4% dintre tumorile intramedulare.

Aproximativ 30% din pacienții cu hemangioblastoame intramedular au sindrom Hippel-Lindau, afecțiune autozonal dominantă cu penetranță



Figura 5. Gangliogliom intramedular. Imagini T1 cu contrast demonstrează o priză de contrast la nivelul părții inferioare a tumorii (săgeată albă) și de-a lungul marginii anterioare a măduvei toracale (săgeți negre)

100%, caracterizată prin hemangioblastom cerebelar (35-60%), angiomatoză retiniană (50%), carcinom renal (25-38%), feocromocitom (10%) sau hemangioblastom spinal (5%). Incidența hemangioblastomului medular în cadrul sindromului Hippel-Lindau poate fi subestimată deoarece aceste leziuni sunt frecvent asimptomatice. La pacienții cu antecedente familiale de sindrom Hippel-Lindau este recomandată efectuarea unui IRM cerebral și spinal chiar dacă acești pacienți sunt asimptomatici.

Cea mai frecventă localizare a hemangioblastomului spinal este la nivel toracal (51%), urmată de segmentul cervical (41%). Majoritatea sunt

intramedulare (60%), dar pot fi localizate și intradural extramedular sau strict extradural. La 43% din totalul hemangioblastoamelor spinale se asociază cu chisturi, iar în cazul localizării strict intramedulare proporția chisturilor crește la 67% din cazuri. Hemangioblastomul spinal se asociază deseori cu varicozități venoase localizate de obicei pe fața dorsală a măduvei (Figura 6).

Radiografia simplă evidențiază rareori lărgirea canalului spinal.

Mielografia evidențiază frecvent atât expansiune medulară cât și defecte serpiginoase ale substanței de contrast dispuse posterior față de măduvă (varicozități meningiene).

CT demonstrează lărgirea medulară și un proces expansiv hipodens intramedular cu priză semnificativă de contrast.

Arteriografia spinală pune în evidență arterele nutritive tumorale, venele de drenaj și încărcarea cu contrast a miezului tumoral (Figura 7).

IRM fără administrare de contrast demonstrează lărgirea medulară, de obicei asociată cu prezența unor formațiuni chistice al căror semnal poate varia în funcție de conținut. Caracteristicile imagistice ale chisturilor pot merge paralel cu cele ale LCR-ului sau au intensitate crescută atunci când conținutul proteic este ridicat. Ca urmare a acestei creșteri de semnal, pe secvențele fără administrare de contrast chistul poate avea aceeași semnal cu măduva sau cu partea solidă a tumorii. Acest tip de tumoră este asociată cu edem perilezional evidențiat în hipo-semnal în T1 și hipersemnal în secvențele T2. Caracteristicile IRM ale hemangioblastomului spinal depind de mărimea tumorii. Hemangioblastoamele mici (sub 10mm) sunt de obicei hipointense în secvențele T1 și hiperintense în T2 prezentând o priză omogenă de contrast.

Tumorile mari tind să fie hipointense sau mixte (hipo- sau izointense) în T1 și heterogene în T2 prezentând o priză de contrast inomogenă.



Figura 6. Hemangioblastom de con medular. Fotografie intraoperatorie



Figura 7. Hemangioblastom intramedular. Angiografie spinală ce evidențiază o masă hipervasculară cu artere nutritive și vene de drenaj



Figura 8.a. Limfom intramedular (a). Secvențe IRM T1 arată o regiune slab definită de hipersemnal intramedular la nivelul segmentului toracal mijlociu



Figura 8.b. Limfom intramedular (b). Imagini T2 ce evidențiază un hipersemnal medular în aceeași regiune

Hemangioblastoamele mici sunt localizate pe suprafața măduvei spinării (cel mai adesea pe fața posterioară) și sunt bine delimitate prezentând o priză de contrast intensă. De obicei hemangioblastoamele mai mari de 24mm sunt acompaniate de aspecte de viduri vasculare pe imaginile IRM. Tumorile mici simptomatice sunt de obicei asociate cu syrinxuri, în comparație cu leziunile asimptomatice care nu se asociază cu prezența chisturilor. Nu există diferențe IRM între pacienții cu boală Hippel-Lindau și cei la care hemangioblastomul apare sporadic. Efectuarea angiografiei spinale este indicată în cazul hemangioblastoamelor mari care prezintă pe secvențele IRM aspecte de viduri vasculare.

b) LIMFOAME MEDULARE

Deși cele mai multe cazuri de limfom spinal au localizare epidurală sau afectează corpii vertebrali, există și limfoame intramedulare. Limfomul intramedular spinal reprezintă 3,3% din limfoamele sistemului nervos, care la rândul lor formează 1% din limfoamele din întregul organism. Pacienții cu limfom primar intramedular au prognostic mai bun decât cei cu limfom cerebral. Toate limfoamele spinale au hipersemnal în secvențele T2 în contrast cu limfoamele intracerebrale care au hiposemnal în T2. În secvențele T1 limfomul apare în hiposemnal și se încarcă uniform și intens după administrare de contrast (Figura 8 a,b).⁷

TUMORILE SECUNDARE INTRAMEDULARE

Metastazele intramedulare sunt rare comparativ cu metastazele extradurale.

Incidența metastazelor intramedulare la pacienții cu carcinom sistemic este cuprinsă între 0,8-8,5%. Originea celor mai multe metastaze medulare (45-85%) este reprezentată de carcinomul pulmonar dar există și alte tipuri de neoplazii cum ar fi carcinomul de sân, melanomul, limfomul, neoplasmele de colon sau renale, care pot metastaza intramedular. În seria lui

Edelson, 46% din metastazele intramedulare au fost localizate la nivel toracal, 29% în segmentul cervical, 8% în regiunea lombară, restul în segmentul cervico-toracal și toraco-lombar.⁷

Din cauza evoluției rapide a acestor tumori radiografia simplă este de obicei negativă, putându-se totuși evidenția metastaze pulmonare asociate.

Mielografia este frecvent normală.

IRM evidențiază lărgirea segmentară a măduvei spinării. Leziunea apare în hiposemnal T1 și hipersemnal în secvențele T2. Prezența hiposemnalului în secvențele T1 cu localizare centromedulară poate duce la confuzia cu o cavitate siringomielinică (Figura 9 a,b,c). Diferențierea edemului medular de leziunile chistice este foarte importantă deoarece metastazele medulare se asociază rar cu chisturile intramedulare.

După administrarea de gadolinium metastazele se încarcă omogen și intens.

Mărimea metastazei este de obicei mică comparativ cu edemul perilezional. Ocazional, metastazele intramedulare pot sângera producând arii de semnal variat atât în secvențele T1 cât și secvențele T2.

CONCLUZII

La adult, endininoamele sunt cele mai frecvente leziuni intramedulare; astrocitoamele se situează pe poziția a II-a.

La copil ordinea se inversează. Deși nu există caracteristici imagistice care să permită diferențierea clară în toate cazurile a endininoamelor de astrocitoame, în cele mai multe cazuri examenul IRM permite diferențierea celor două entități.

Caracteristici în favoarea endininomului: localizarea centromedulară, masă tumorală bine circumscrișă, prezența chisturilor, localizare la nivelul conului sau filum terminale și priză intensă omogenă de contrast.

Caracteristicile în favoarea astrocitomului: masă tumorală excentrică, prost delimitată, priză de contrast inomogen.

Ependimomul mixopapilar reprezintă cea mai frecventă tumoră ce afectează conul medular și filum terminale.

Gangliogliomul afectează în mod caracteristic opt sau mai multe segmente vertebrale și prezintă centrul de intensitate mixtă în secvențele T1.

Hemangioblastomul și paragangliomul sunt ambele tumori hipervasculare și pot prezenta semnal de flux.

BIBLIOGRAFIE

1. CHU B, TERAE S, HIDA K ET AL - *MR Findings in Spinal Hemangioblastoma: Correlation with Symptoms and with Angiographic and Surgical Findings*, Amer J Neurorad, 2001, 22:206-217.
2. EPSTEIN F, EPSTEIN N - *Surgical Treatment of Spinal Cord Astrocytomas of Childhood*, J Neurosurg, 1982, 57:685-689.
3. EPSTEIN F, FARMER Y, SCHNEIDER S - *Intraoperative Ultrasonography: An Important Surgical Adjunct for Intramedullary Tumors*, J Neurosurg, 1991, 74:729-733.
4. FINE M, KRICH FF, FREED D - *Spinal Cord Ependymomas: MR Imaging Features*, Radiology, 1995, 197:655-658.
5. HOFFEL C, BOUKOBZA M, POLIVKA M - *MR Manifestations of Subependymomas*, AJNR Am J Neuroradiol, 1995, 16:2121-2129.
6. KAHAN H, SKLAR E, POST M - *MR Characteristics of Histopathologic Subtypes of Spinal Ependymoma* AJNR, Am J Neuroradiol, 1996, 17:143-150.
7. KOELLER K, ROSENBLUM S, MORRISON A - *Neoplasms of the Spinal Cord and Filum Terminale: Radiologic-Pathologic Correlation*, Radiographics, 2000, 20:1721-1749.
8. LEE M, EPSTEIN F, ZAGZAG A - *Nonneoplastic Intramedullary Spinal Cord Lesions Mimicking Tumor*, Neurosurgery, 1998, 43:788-795.
9. OPRIȘ L - *Principiul metodei IRM. Secvențele convenționale și speciale în explorarea IRM în Imagistica cerebrală prin rezonanță magnetică*, în: Opriș L (ed), Ed Solness, Timișoara, 2004, 11-62.
10. PHILIPSON R, TIMOTHY Y, CHAKROBARTHY A et al - *Pilocytic Astrocytoma of a Spinal Nerve Root*, Journal of Neurosurgery, 2002, 97:151-156.
11. SUN B, WANG C, WANG J et al - *MRI Features of Intramedullary Spinal Cord Ependymomas*, Journal of Neuroimaging, 2003, 13: 346-351.

Terapia suportivă la copilul cu leucemie acută

Emese Rozalia Frast, Adrienne Horvath

Leucemiile acute reprezintă cea mai frecventă formă de cancer la copii, totalizând aproximativ 20-30% din cazurile de malignități caracteristice acestei vârste.

Măsurile necesare pentru a susține copiii cu leucemii acute sunt esențiale pentru succesul tratamentului și trebuie să se efectueze în secții specializate de hematologie pediatrică (cu experiență în aplicarea acestor măsuri) și presupun o implicare multidisciplinară de lungă durată (hematooncolog pediatru, radioterapeut, imunolog, dietetician, psiholog). Tratamentul de susținere se adresează în primul rând complicațiilor infecțioase, tulburărilor hematologice și metabolice determinate de depresia medulară severă, consecința medicației agresive antileucemice. Izolarea bolnavilor, asigurarea unei igiene viguroase și a unei nutriții adecvate, psihoterapia începută chiar din prima zi, crește calitatea vieții, atenuează efectele secundare nedorite ale citostaticeilor și ajută la obținerea vindecării.

Cuvinte cheie: leucemie acută, tratament de susținere, copil, complicațiile chimioterapiei.

Acute leukemia is the most frequent form of cancer in children, accounting for up to approximately 20 to 30% of malignancies at this age.

Supportive treatment measures are essential for a successful outcome – these measures require a long period of interdisciplinary team efforts (involving pediatric hemato-oncologists, radiotherapists, immunology specialists, dieticians, psychologists) and must be sustained in specialized pediatric hemato-oncology departments that have the necessary experience for this kind of treatment. The primary targets of supportive treatment are the infectious, hematological and metabolic complications of severe medullary depression that appears due to aggressive chemotherapy. Isolating the patients, ensuring vigorous hygiene and adequate nutrition together with psychotherapy – starting from day one – all improve the quality of life, attenuate adverse effects of cytostatic medication and generally help the healing process.

Key words: Acute leukemia, supportive treatment, children, complications of chemotherapy.

Bolile canceroase sunt situate pe locul secund în ceea ce privește mortalitatea pediatrică. Leucemiile acute limfoblastice și cele non-limfoblastice totalizează aproximativ 80-85%, respectiv 31-36% din cazurile de malignități diagnosticate la copii, astfel încât leucemiile acute reprezintă cea mai frecventă formă de cancer în patologia pediatrică. Măsurile suportive sunt esențiale pentru succesul terapiei antileucemice și asigură o îmbunătățire a calității vieții.

Chimioterapia intensivă aplicată la copiii cu leucemie acută comportă multe riscuri și efecte secundare nedorite imediate printre care se numără sindromul de liză tumorală, anemia și trombocitopenia. Sindromul de liză tumorală se caracterizează prin hiperuricemie, hiperfosfatemii, hiperkalemii și hipocalcemii severe. Semnele și simptomele caracteristice apar la 12-72 ore de la inițierea chimioterapiei, fiind rezultatul tulburărilor electrolitice și metabolice secundare dezintegrării masive a celulelor leucemice. Rinichiul este primul organ suprasolicitat și în cazul unei disfuncții anterioare sau scădere de flux renal se instalează rapid insuficiența renală acută.^{11,13} Eliberarea masivă a potasiului intracelular poate determina apariția aritmiilor cardiace. Ca o consecință a

hiperuricemiei, apare precipitarea cristalelor de acid uric (dar și a fosfatului calcic) în tubii renali colectori la un pH acid. Hidratarea cu 24-72 ore înaintea începerii tratamentului citostatic, este esențială și constă în administrarea de 3 L/m² de soluție glucoză 5% în 0,2% NaCl cu monitorizarea bilanțului hidric pentru a preveni o complicație cardiacă. Alcalinizarea urinei cu bicarbonat izoton se face până la obținerea pH-ului urinar de 7. Medicația cu agenți uricozurici însoțește tratamentul specific: Allopurinol per oral sau la nevoie se poate administra urat-oxidază (Uricaza). Monitorizarea echilibrului electrolitic este esențială în conducerea tratamentului (la patru ore după inițierea terapiei citostatice). Combaterea hiperpotasemiei se face cu Insulină (0,1 unități/kgcorp în soluție de glucoză 25%, 2ml/kgcorp) și rășini schimbătoare de ioni (1g/kg corp Kayexalate per oral la 6 ore în amestec cu 50% sorbitol). Hipocalcemia (secundară hiperfosfatemiei și a precipitării secundare în țesuturile moi ale fosfatului calcic) se tratează, numai dacă este simptomatică, cu 100-200mg/kg corp/doză gluconat de calciu. Hidroxidul de aluminiu (15ml la 8 ore administrat per oral) ajută în combaterea hiperfosfatemiei.¹³

Hiperleucocitoza, definită ca număr de leucocite din sângele periferic peste 100 000/mm³ poate cauza decesul prin hemoragii sau/și tromboze la nivelul SNC, prin leucostază pulmonară și sindrom de liză tumorală. Chiar dacă par asimptomatici, toți pacienții cu

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș, Clinica Pediatrie I
Adresa pentru corespondență: Dr. Horvath Adrienne, Clinica Pediatrie I,
Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș

hiperleucocitoză trebuie urmărită cu atenție, leucofereza fiind primul gest terapeutic la valori de 200000 leucocite/mm³, cu rezultate bune dar greu de aplicat la copilul mic.

Un element esențial pentru tratamentul leucemiilor acute este asigurarea sângelui pentru transfuzie, care trebuie să fie adecvată și promptă.

Tratamentul anemiei se impune atât pentru evitarea complicațiilor care pot să apară, cât și pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților. Se are în vedere faptul că, corectarea anemiei duce la creșterea eficacității chimioterapiei.²² Cel mai important parametru care indică necesarul de transfuzie de masă eritrocitară rămâne nivelul de hemoglobină (Hgb), corelat cu severitatea semnelor și simptomelor caracteristice instalării anemiei (paloare, fatigabilitate, inapetență).⁴ Astfel anemia se corectează sub o valoare a Hgb de 8 g%, excepție făcând starea septică, unde sub 10 g% se poate administra masă eritrocitară.³ Se vor administra transfuzii de globule roșii din care se elimină, prin filtrare, leucocitele, pentru a se evita sau întârzia alloimunizarea, ca și reacțiile febrile, în doză de 5-10 ml/kg. De asemenea, produsele sangvine vor fi iradiate pentru a se preveni apariția bolii grefă-contra-gază. Transfuziile prezintă riscuri crescute pentru unele complicații cum ar infecțiile (HIV, Citomegalovirus, hepatite) și reacțiile posttransfuzionale, motiv pentru care anumiți clinicieni preferă eritropoietina, a cărei administrare ameliorează semnificativ severitatea anemiei și îmbunătățesc calitatea vieții.²³

Transfuziile de masă trombocitară se vor efectua la nevoie, pentru a menține numărul plachetelor la 20 000/mm³. La pacienții febrili, numărul plachetelor trebuie menținut la un nivel mai înalt, ca și în cazul sângerărilor active și al coagulării diseminate intravasculare (CID). Se poate administra masă trombocitară standart 1-2 unități la fiecare 10 kg masă corporală sau masă trombocitară obținută prin citafereză, iar în cazul tulburărilor hemostatice, în CID plasmă proaspăt congelată în doză de 10-15mg/kgcorp/doză. Măsurile ce pot fi luate la pacienții la care transfuziile cu plachete nu cresc suficient numărul acestora includ administrarea de trombocite de la donatori compatibili în sistemul HLA și de imunoglobuline pe cale intravenoasă. Alături de trombocitopenie și tulburările hemostatice, ca și complicații apărute pe fondul modificărilor nivelelor serice a factorilor de coagulare (datorită afectării hepatice), pot determina accidente hemoragice moderate sau severe. Masa granulocitară iradiată se utilizează doar în cazuri excepționale, de exemplu în infecțiile micotice rebele în perioada aplaziilor îndelungate.⁴

În oncologia pediatrică, chimioterapia este pilierul tratamentului antitumoral existând protocoale din ce în ce mai complexe, agresive și prelungite. Deoarece citostaticele reprezintă factori de agresiune a venelor periferice și determină fibroze secundare, se înțelege importanța asigurării unui abord venos stabil la pacienții pediatrici, marea majoritate a copiilor fiind cu

vene periferice de calibru redus. Cateterul venos central permite administrarea confortabilă a citostaticelor în cazul curelor prelungite precum și a tratamentelor adjuvante constând în transfuzii, antibioterapie sau alimentație parenterală dar reprezintă dezavantajul de a fi sursa a unui număr important de complicații, infecțioase primordiale. Aceste catetere centrale pot fi tunelizate sau exteriorizate. Separarea între locul abordului venos și cel al ieșirii la tegumente, precum și prezența unei manșete de Dacron în interiorul tunelului subcutanat reduc riscul complicațiilor infecțioase. Dacă la amplasarea și întreținerea cateterelor se respectă cu meticulozitate tehnicile sterile, acestea pot fi lăsate pe loc timp de luni de zile.^{5,8} O complicație care nu trebuie trecută cu vederea, la orice bolnav, este flebita post-cateter. Ea poate compromite remisiunea prin septicemie cu punct de plecare local sau dacă este flebită post-antracilină este gravă și poate duce la necroză locală cu amputare de braț.⁹

Complicațiile infecțioase rămân principala cauză de morbiditate și mortalitate în perioada terapiei de inducție și a chimioterapiei postremisiune completă. La pacientul neutropenic (granulocite sub 500/mm³) febra poate fi singurul semn al infecției existente, ceea ce impune inițierea promptă a unor măsuri diagnostice și terapeutice ce se soldează cu administrarea antibioterapiei empirice care să permită tratamentul infecțiilor cu germeni gram-negativi și gram-pozitivi. Mai ales la pacienții cu risc terapeutic înalt (cei cu recidivă foarte precoce în faza inițială a tratamentului sau febră de la începutul citopeniei critice) este necesar o escaladare de antibiotice pentru a putea controla o infecție septică până în faza de regenerare. Aceasta se va face după ce s-a efectuat o evaluare clinică, s-au obținut culturi și s-au efectuat radiografii pentru punerea în evidență a sursei febrei. Un regim specific de antibiotice se va baza pe datele privind sensibilitatea la antibioticul respectiv. Se preferă folosirea unei asociații de Imipenem-Cilastatin (mai nou Meropenem) și Vancomicină, ca tratament de primă linie. Alte regimuri de tratament acceptabile includ o penicilină semisintetică anti-pseudomonas (de exemplu, Piperacilină) combinată cu un aminoglicozid, o cefalosporină de generația a treia cu activitate anti-pseudomonas (de exemplu Cefotaximă), sau combinații beta-lactam duble (Ceftazidimă și Piperacilină), cu sau fără Vancomicină. În cazul pacienților cu reacții de hipersensibilitate imediată la Penicilină cunoscute, se pot înlocui preparatele beta-lactam cu Aztreonam, acesta fiind asociat, de preferință, cu un aminoglicozid iar în cazul suspiciunii unei pneumonii atipice se adaugă la tratament un macrolid (Eritromicină).²¹ Monoterapia Piperacilină/Tazobactam s-a dovedit la fel de eficientă ca și cea cu cefepime, cu mențiunea necesității asocierii mai frecvente a agenților anti-anaerob la cefepime.⁶ Infecția invazivă pneumococică trebuie luată în considerare ca diagnostic diferențial la copiii cu leucemie acută cu febră de etiologie neprecizată dar nu numai în perioadele cu neutropenii grave, secundare chimioterapiei, cât și în cele non-neutropenice, de

exemplu cele ale terapiei de întreținere când apariția febrei nu impune inițierea promptă a antibioterapiei empirice.¹⁷

În cazul neutropeniilor severe asociate cu infecții, atât factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), cât și factorul de stimulare a coloniilor granulomonocitare (GM-CSF) au redus durata medie necesară pentru revenirea la valorile normale ale neutrofililor la 5-7 zile. Preparatele cele mai utilizate sunt Neupogenul și Filgrastimul, administrate (subcutan/intravenos) cu predilecție la bolnavii care nu au tolerat tratamentul din blocurile anterioare și în cadrul aplaziilor îndelungate când se pot prevedea complicații severe. Nu s-a putut demonstra faptul că utilizarea factorilor de creștere s-ar asocia cu reducerea mortalității, cu obținerea unei mai bune rate de remisiune completă sau a unei durate prelunge de supraviețuire, în schimb prin reducerea ratei infecțiilor, a duratei tratamentului parenteral cu antibiotice și a numărului de zile de spitalizare contribuie substanțial la îmbunătățirea calității vieții.^{13,25}

În leucopeniile severe (sub 800/mm³) sau la scăderea neutrofililor sub 500/mm³, chiar și în afebrilitate se indică administrarea factorilor de stimulare a coloniilor.⁴

Când tratamentul citotoxic produce o imunodepresie marcată, pot apărea infecții cu agenți oportuniști. Infecțiile fungice sunt grevate de o mortalitate semnificativă la pacienții oncohematologici existând eșecuri terapeutice frecvente și recăderi posttratament. În perioadele de neutropenie, cu febră persistentă sub tratament antibiotic cu spectru larg, există un risc de 20% de a dezvolta o infecție fungică invazivă manifestă clinic.^{15,23}

Factorii iatrogeni asociați cu afectarea sistemică, pe lângă tratamentul citostatic de fond, sunt: corticoterapia, antibioterapia prelungită (se modifică flora microbiocenozei), mucozitele, neutropeniile severe și prelunge, factori ce determină depășirea barierei cutanate (catetere venoase centrale și periferice). Diagnosticul infecțiilor fungice necesită investigații complexe (examen microscopic direct citofungiscop; hemoculturi; culturi din alte prelevate: urină, spută, lavaj bronhoalveolar, LCR; serologie; fungigramă; examen anatomopatologic; investigații imagistice: CT, RMN, ecografii).^{15,23}

Deși *Candida albicans* este încă cel mai frecvent implicat în etiologia candidozelor invazive, se remarcă tendința de creștere a frecvenței cazurilor de infecție fungică invazivă cu specii de *Candida non-albicans* și *Aspergillus* (datorită tratamentelor extensive și prelunge cu Fluconazol, care au dus la cumulara progresivă de tulpini rezistente).²⁰

În toate cazurile de fungemie o atenție deosebită trebuie acordată complicațiilor oculare (dezvoltarea endoftalmiei). La pacienții neutropenici se recomandă efectuarea examenului FO după normalizarea numărului de granulocite. Fungigrama este de mare valoare în infecțiile cu alte specii decât *Candida albicans* la un pacient antetratat cu Fluconazol. Candidozele orofaringiene și esofagitele candidozice

răspund bine la terapia cu Fluconazol, Ketokonazol și Itraconazol. Deoarece marea majoritate a infecțiilor fungice gastrointestinale sunt determinate de specii de *Candida fluconazol-sensibile*, la copiii neutropenici se recomandă profilaxia cu acest preparat pe toată durata chimioterapiei alături de badijonări bucale cu suspensii de Amfotericină B.^{15,20,23}

Persistența febrei peste 96 de ore la copilul neutropenic aflat sub antibioterapie, antecedentele de infecții fungice în perioadele neutropenice sau febra de etiologie neprecizată după corticoterapie de o durată de cel puțin 3 săptămâni ridică suspiciunea aspergilozei.²⁰

Tabloul clinic al unei pneumonite necrotizante, al abscesului cerebral secundar dezvoltat caracterizează aspergilozele acute invazive, în timp ce afectarea tractului gastrointestinal este mai rar citată în literatura de specialitate.¹

În infecțiile sistemice cu *Candida spp.* și *Aspergillus spp.* sunt utilizate Amfotericina B, Voriconazol și Caspofungin în monoterapie sau în asociere după scheme terapeutice bine stabilite, această asociere având efect fie aditiv, fie sinergic.^{12,20,24}

Utilizarea practică a Amfotericinei B este limitată de profilul slab de tolerabilitate având reacții adverse importante: nefro și hepatotoxicitate, reacții adverse legate de locul de administrare. În ideea îmbunătățirii toleranței se folosesc preparate încorporate în vezicule lipozomale sau legate de un suport lipidic. Inhalafia de 2 ori pe zi cu Amfotericina B s-a dovedit a preveni infecția sistemului bronșic cu *Aspergillus fumigatus*.¹⁵

Voriconazolul este utilizat de primă intenție în aspergiloze. Caspofunginul are avantajul activității pe toate speciile de *Candida* și *Aspergillus*. Rata efectelor adverse majore, în cazul utilizării acestor preparate este mai redusă decât pentru Amfotericina B. Durata tratamentului va fi adaptată în funcție de situația clinică (preferabil ar fi înlăturarea cateterelor venoase), recomandarea fiind de a continua administrarea încă șapte zile după rezoluția simptomelor.^{1,12,24}

Corticoterapia îndelungată reprezintă factor predispozant pentru infecția cu *Pneumocystis jirovecii* (carinii). Profilaxia prin administrarea de Biseptol/Sumetrolim în doză obișnuită (6-8 mg/kgcorp/zi) timp de 3 zile pe săptămână, se efectuează pe tot parcursul tratamentului citostatic. Inhalafiile lunare cu Pentamidină reprezintă o alternativă acceptată în cazul intoleranțelor.²⁵

O altă infecție foarte periculoasă pentru copilul cu leucemie acută este varicela, care poate fi fatală. În cazul contactului cu bolnavi cu varicelă, se va institui tratament cu Acyclovir în doză mare timp de 14-28 de zile iar în cazul producerii bolii se va administra imunoglobulină specifică antivariică și Acyclovir intravenos. Vaccinul antivariică, fiind un vaccin cu virus viu atenuat, este absolut contraindicat la pacienții imunodeprimați.¹³

Infecțiile virale cu Herpes Simplex, care se pot complica de la leziuni cutanate suprainfectate bacterian până la meningita herpetică, vor fi atent tratate prin igienă locală și Acyclovir administrat parenteral timp de 7-14

zile. La pacienții seropozitivi pentru virusul Herpes Simplex, profilaxia cu Acyclovir este eficientă și recomandată pentru prevenirea reactivării infecțiilor latente cu herpes.⁶

Tulburările metabolice secundare terapiei antileucemice sunt de importanță majoră prin influența exercitată asupra evenimentelor caracteristice perioadei de remisiune (calitatea vieții, morbiditate, mortalitate).¹⁶ Statusul nutrițional schimbat se manifestă prin încetinirea creșterii, hiperhidratare și modificări calitative ale masei grăsoase.¹⁸

O atenție particulară trebuie acordată reducerii densității mineral osoase (efect întârziat al terapiei de fond) predispozant la osteopenie și osteoporoză precoce cu posibile alte complicații osoase severe (durerile osoase sunt prezente în 30% a cazurilor de leucemie).² Osteopenia copiilor cu leucemie acută se asociază cu o morbiditate semnificativă, existând și riscul fracturilor la nivel vertebral.³ Se remarcă o manifestare condiționată de vârstă a efectelor secundare utilizării steroizilor (Dexametazonă, Prednison) care se traduc prin tulburări de dezvoltare la copiii mici și necroze avasculare ce apar la copiii mai mari, adolescenți.⁹ Tratamentul standard al osteopeniei la pacienții pediatrici reprezintă suplimentarea cu vitamina D și calciu. Pe de altă parte se recomandă evitarea acestei suplimentări în timpul curelor citostatice care asociază un glucocorticoid, motivul fiind creșterea riscului dezvoltării litiazei renale calcice prin hipercalcemia secundară demineralizării osoase. După un prim episod de urolitiază, riscul recurenței este de 35%. În practică, se indică o bună hidratare fără intervenție farmacologică specifică.³

Inițierea tratamentului citostatic mai poate produce o serie de complicații extrem de supărătoare pentru bolnav, dar mai puțin periculoase. Copiii sunt marcați sever de efectul emetizant al citostaticelor ceea ce are drept consecință scăderea compliancei la tratament sau chiar întreruperea în mod voit a curelor. Pentru a asigura o protecție maximă, se recomandă inițierea precoce a terapiei antiemetice în funcție de potențialul emetogen al diferitelor citostatice (efect dependent de doză). Preparatele cele mai utilizate sunt antiemeticele centrale (Ondansetron) cu administrarea în paralel a Dexametazonei (nu și în cazul curelor cu Ciclofosfamidă). În cazul obținerii unui efect antiemetizant insuficient, mai ales la adolescenți, se poate suplimenta tratamentul cu Dimenhidrinat.^{4,10}

Efectele secundare psihologice sunt prezente la fiecare pacient și se traduc prin anxietate, teama de spital, de intervențiile diagnostice și curative dureroase, separarea de familie și societate. Efectele „pur cosmetice” (alopecia, modificări la nivelul fanerelor) au un impact semnificativ asupra copiilor, mai ales asupra adolescenților. Modificarea capacităților intelectuale și a performanțelor vizual-motorii impune necesitatea examinărilor neurocognitive periodice.¹⁴ Din aceste considerente psihoterapia ar trebui inițiată precoce, fiind alături de examinarea neurologică o componentă specială și importantă a terapiei suportive.^{10,13}

Având în vedere că supresia medulară și imunosupresia generalizată sunt consecințe anticipabile

atât a bolii de bază (leucemia) cât și a chimioterapiei, pacienții trebuie atent urmăriți și monitorizați pe toată durata tratamentului. Se necesită instituirea promptă a măsurilor adecvate pentru asigurarea suportului hematologic, a terapiei antiinfecțioase și a complicațiilor apărute în diferitele etape ale tratamentului antileucemic. Aproximativ 1% a copiilor decedează în perioada de inducție a tratamentului iar 1-3% datorită complicațiilor tardive manifestate în remisiune.⁷

BIBLIOGRAFIE

1. ALIOGLU B, AVCI Z, CANAN O, ET AL. - *Invasive esophageal aspergillosis associated with acute myelogenous leukemia: Successful therapy with combination Caspofungin and liposomal Amphotericin B*. Pediatric Hematology and Oncology, 2007, 24:63-68.
2. ATHANASSIOU F, TRAGIANNIDIS A, ROUSSO I, ET AL. - *Evaluation of bone metabolism in children with acute lymphoblastic leukemia after induction chemotherapy treatment*. Pediatric Hematology and Oncology, 2005, 22: 285-289.
3. BAGHIU M D, HORVATH A. - *Hematologie, oncologie și endocrinologie pediatrică* - Note de curs pentru rezidenți, U.M.F Târgu-Mureș, 2007, 38-96.
4. BENYÓ G, RÉNYI I. - *A kemoterápia alapelvei malignus hematológiai és szolid tumoros betegéknél*. Gyermekgyógyászati útmutató, 2004, 131-136.
5. BOUSSEN H, MTAALLAB MH, BOUZID T, ET AL. - *Profil épidémiologique et complications de voies veineuses centrales en oncologie pédiatrique : à propos de 125 cas*. Archives de pédiatrie 2006, 13:1107-1111.
6. CARAPCIOGLU F, SARPER N, ZENGİN E. - *Monoherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison*. Pediatric Hematology and Oncology 2006, 23:177-186.
7. CHRISTENSEN MS, HEYMAN M, MOTTONEN M, ET AL. - *Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001*. Br J Haematol, 2005, 131: 50-8.
8. CONTER C, CARAUS L, MARTIN E. - *Utilisation des sites veineux implantables dans les chimiothérapies massives en pédiatrie*. Archives de pédiatrie 2006, 13:256-261.
9. CONTER V, MARIA GRAZIA VALSECCHI, DANIELA SILVESTRI, ET AL. - *Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a multicentre randomised trial*. Lancet 2007, 369:123-129.
10. CRAIU M. - *Leucemiile: Compendiu de pediatrie, sub redacția lui Georgescu A*. Ediția a II-a adăugită și revizuită. Editura ALL Medical, 2005, 543-551.
11. GOLDMAN SC, HOLCENBERG JS, FINCLESTEIN, ET AL. - *A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis*. Blood 2001, 97:2998-3003.
12. GROLL AH, ATTARBASCHI A, SCHUSTER FR ET AL. - *Treatment with caspofungin in immunocompromised pediatric patients: a multicentre survey*. J Antimicrob Chemother, 2006, 57:527-527.
13. HOWARD SC, KAPLAN SD, RAZZOUK BI, ET AL. - *Urolithiasis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia, 2003, 17:541-546.
14. KRAPPMANN P, PAULIDES M, STÖHR W, ET AL. - *Almost normal cognitive function in patients during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation according to all-bfm 95 and coall 06-97 protocols: results of an austrian-german multicenter longitudinal study and implications for follow-up*. Pediatric Hematology and Oncology, 2007, 24:101-109.

15. LEATHER HL, WINGARD JR - *Prophylaxis, empirical therapy, or pre-emptive therapy of fungal infections in immunocompromised patients: which is better for whom?* Curr Opin in Infect Dis, 2002, 15:369-375.
16. MANDRELL NB, PRITCHARD M - *Understanding the clinical implications of minimal residual disease in childhood leukemia.* Journal of Pediatric Oncology Nursing, 2006, 23:38-44.
17. MEISEL R, TOSCHE AM, HEILIGENSETZER C, ET AL. - *Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukemia.* British Journal of Haematology, 2007, 137:457-460.
18. MURPHY JA, WELLS CKJ, WILLIAMS EJ, ET AL. - *Body compositions in children in remission from acute lymphoblastic leukemia.* American Journal of Clinical Nutrition, 2006, 83:70-74.
19. MUT POPESCU D - *Hematologie clinică.* Editura Medicală București, 1999, 121-169.
20. MÜLLER J, KOVÁCS G, SCHIMDT M, ET AL. - *Neutropénias gyermekek leggyakoribb fertőzései és a kezelés lehetőségei.* Magyar oncológia, 2000, 44:289-295.
21. PEA F, VIALI P, DAMIANI DANIELA, ET AL. - *Ceftriaxime in acute myeloid leukemia patients with febrile neutropenia: Helpfulness of continuous intravenous infusion in maximizing pharmacodynamic exposure.* Antimicrob. Agents Chemother. 2005, 49:3550-3553.
22. POPOV V, VLĂDĂREANU AM, PETRE A - *Tratamentul anemiei în cazul pacienților oncologici.* Terapeutică, farmacologie și toxicologie clinică, 2007, IX:142-145.
23. PRINZ G, SINKÓ J, NIKOLOVA R - *Gombafertőzések az onkohematológiában és hemopoetikus őssejtátültetés kapcsán.* Lege Artis Medicinac, 2005, 15:713-720.
24. STREINU-CERCEL A, POPESCU CRISTINA, POPESCU GA - *Caspofungin-antifungic de ultimă generație.* Terapeutică, farmacologie și toxicologie clinică, 2006, X:51-57.



A PGC-1 α szerepe a 2-es típusú cukorbetegségben

Orsolya Györfi, Katalin Csépi

Ultimii ani au adus o serie de succese în domeniul studiului genelor candidate responsabile pentru diabetul zaharat tip II. Gena PGC-1 α asociază cu diabet zaharat tip II (DZ tip II), are un rol determinant prin mai multe căi în metabolismului oxidativ. Gena PGC-1 α servește ca coactivator transcripțional pentru PPAR- γ . Coactivatorii pot regla transcripția genei sau pot modula expresia ei prin interacțiuni interproteice. În țesuturile cu capacitate mitocondrială crescută efectul genei este accentuat. PGC-1 α este factorul-cheie al modularii gluconeogenezei hepatice, activitatea sa în ficatul diabetic este crescută similar cu condițiile de inanție, contribuind la sintetizarea hepatică a glucozei, și astfel la hiperglicemia plasmatică. PGC-1 α promovează rezistența la insulină prin inducerea TRB-3, un inhibitor al semnalării prin Akt, un component cheie în traducerea semnalului insulinic. În regiunile codante PGC-1 α au fost identificate 7 polimorfisme, iar varianta Gly48Ser are o frecvență alelică ridicată la pacienții cu DZ tip II în comparație cu persoanele cu toleranță glucidică normală. Genotipul Ser-Ser a fost identificat ca factor de risc pentru DZ tip II. Haplotipul Thr394Thr - Gly482Ser a fost asociat în mod semnificativ cu DZ tip II. Interacțiunile genice pot juca un rol important, astfel stimularea β -3 adrenergică induce expresia PGC-1-alfa.

Cuvinte cheie: PGC-1, diabet zaharat, insulinorezistență

Several studies of candidate genes that may intervene in the etiology of common diseases have been undertaken in the last years. The PGC-1 α gene might be associated with Type II diabetes, because it has a critical role in the oxidative metabolism in several ways. PGC-1 α serves as a transcriptional co-activator of the PPAR γ . Co-activators can regulate transcription, and modulate gene expression through specific protein-protein interactions. PGC-1 α is enriched in tissues with high-capacity mitochondrial systems. PGC-1 α is a key modulator of hepatic gluconeogenesis. PGC-1 α is activated in the diabetic liver and during fasting, potentially increasing hepatic glucose production. PGC-1 α may promote insulin resistance directly by inducing the transcription of TRB-3, an inhibitor of Akt, a critical downstream component of the insulin signaling pathway. 7 polymorphisms were identified in the coding region of PGC-1 α , but only the Gly482Ser variant has a higher allele frequency among Type II diabetes patients as compared to glucose tolerant subjects. The Ser/Ser genotype appears to be a risk factor for Type II diabetes. The Thr394Thr - Gly482Ser haplotype is significantly associated with Type II diabetes. Gene-gene interactions may also play an important role, as stimulation of the β -3 adrenergic receptor induces PGC1 expression.

Keywords: PGC-1, Type 2 diabetes, insulin resistance

A elmúlt évtizedek kutatásai és epidemiológiai megfigyelései gazdagították a diabetológiával kapcsolatos ismereteket. A diabetológia fontosságát az új kutatási eredményeket túlmenően az is igazolja, hogy a cukorbetegség száma kétszeresére emelkedett, és 2025-re várhatóan 300 millióra emelkedik. Amennyiben a csökkent glükóz toleranciához, illetve 2-es típusú diabetes mellitushoz (DM2) további elváltozások társulnak (elhízás, dyslipoproteinaemia és esszenciális hipertonia) metabolikus szindróma alakul ki, amely fokozottabb kardio-vaszkuláris kockázattal jár.

A betegség egyre inkább emelkedő incidenciájának oka az elhízás, az egészségtelen táplálkozás és a mozgásszegény életmód elterjedése. A cukorbetegség genetikai hátterének felderítésével számos tanulmány foglalkozik. A cukorbetegség első fokú rokonainál magasabb a betegség előfordulása, a családi halmozódás pedig az örökletes hajlam jelenlétére utal. A genetikai vizsgálatok legnagyobb

sikerral a cukorbetegség ritka, monogén formáinak (MODY - Maturity Onset Diabetes of the Young, mitokondriális diabetes, illetve az inzulin és inzulin receptort kódoló gének mutációi okozta cukorbetegség) felderítésében jártak.

A 2-es típusú cukorbetegség öröklődésének vizsgálatakor megállapítható, hogy 5% monogénesen öröklődik, 95% multifaktoriális eredetű. A cukorbetegség genetikai heterogenitással jellemezhető, emellett a szerteágazó környezeti hatásoknak is következménye. A genetikai heterogenitás oka lehet, hogy egy locuson különböző allélok vannak, vagy több különböző locus hatása érvényesül. Az utóbbi esetben gének interakciója határozza meg az egyéni glükóztoleranciát.

A 2-es típusú cukorbetegség öröklődésének vizsgálatát nehezíti, hogy későbbi életkorban manifesztálódik, lassan és észrevétlenül alakul ki, így a diagnózishoz vezető magasabb vércukor/vizeletcukor értéket gyakran más okból végzett rutinvizsgálat során fedezik fel. A nagy értékű, több generációt felölelő családvizsgálatok megvalósítása is csaknem lehetetlen. A nyugati populáció 3%-a szenved 2-es típusú

cukorbetegségben, de a 60 év feletti népességnek már 10-20%-a beteg, míg azok a népcsoportok (amerikai indiánok, ausztrál bennszülöttek), amelyek nyugati életstílusra kényszerültek áttérni az előfordulás a 40%-ot is meghaladja, ez a szám az amerikai pima indiánok esetében a 80%-ot is eléri. A jelenséget Neel a "thrifty gene" hipotézissel magyarázta. Az elmélet szerint a sok tízezer éves fejlődés során a ciklikusan ismétlődő éhínséget a "thrifty" genotípus segítette túlélni, amely az energiát a glikogén helyett a gazdaságosabb zsír formájában tárolta. Az ételmiszerbőséggel és csökkent fizikai aktivitással társuló nyugati életforma mellett a gén hátrányossá válik, az elhízás és cukorintolerancia kialakulásának hajlamosító tényezője. Az elmélet mellett szól, hogy a cukorbeteg izomszövetében 3-5-ször nagyobb a triglicerid tartalom, és hogy az inzulinrezisztens, elhízásra hajlamos heterozigóta *ob* egerek tovább bírják az éhezést, mint társaik.¹

Ikvizsgálatok és családokon végzett tanulmányok is megerősítették a cukorbetegség örökletes voltát. A népességben észlelt magas előfordulás alapján a cukorbetegség hátterében egy alacsony penetranciájú hajlamosító gén fedezhető fel, ami valószínűleg populációnként különböző. Ezt a Dakotai indiánokban észlelt betegség előfordulása igazolta, a tanulmány szerint az előfordulás 25%-os, míg a keverékeknél (Dakota származás < 50%) az előfordulás már csak 4,1%-os. A betegség előfordulása legalacsonyabb a vidéki kínai lakosság körében, illetve néhány mapuche indián törzs esetén (~1%), míg legmagasabb a pima indiánok estén (~50%).¹

Az cukorbetegség hajlamáért felelős gének kutatásakor számos locust tártak fel, amelyek kapcsolatba hozhatók a cukorbetegséggel, populációs különbségekkel:

- mexikói amerikaiak 2p37 locus –capla1n10 gén-non-insulin dependent diabetes mellitus gén (NIDDM1) - az első gén, amelyet kapcsolatba hoztak 2-es típusú cukorbetegséggel. Gátlása megnövekedett glükóz indukált inzulinszekréciót okoz a beta sejtekben

és csökkent inzulin indukált glükóz felvételt az izmokban és zsírsejtekben

- pima indiánok : 15q21, 1q21-q24 és 11q23-q25

- finn populáció : 9p13

- francia populáció : 3p27qter

- skandináv populáció : 18p11

- ausztrál populáció : 2q24.3¹

A PPAR γ koaktivátor 1 α (PGC - 1 α), a cukorbetegség kandidáns génje

Az cukorbetegség hajlamért felelős gének kutatásában a teljes genom vizsgálatán kívül a kandidáns gének (az anyagcsere-eltérésekben ismeretlen vagy feltehetően részt vevő gének, pl. inzulin, glükózztranszporterek, glikogénszintáz) szerkezetének és expressziójának vizsgálata bíztat eredménnyel.

Azoknak a kandidáns géneknek tulajdonítható a legfontosabb szerep, amelyek az energia felvételt és felhasználást, valamint a lipid metabolizmust befolyásolják. A PGC - 1 α gén a sejtek szintjén az energia metabolizmus szabályozásában játszik szerepet. Aktivált célpontjai magreceptorok, amelyek a mitokondriális DNS replikációt és transzkripciót szabályozzák a következő faktorokon keresztül:

- NRF - Nuclear Respiratory Factor (mitokondriális zsírsav oxidáció)

- PPAR- α - Peroxisoma Proliferator Activated Receptor a (adipogenezis)

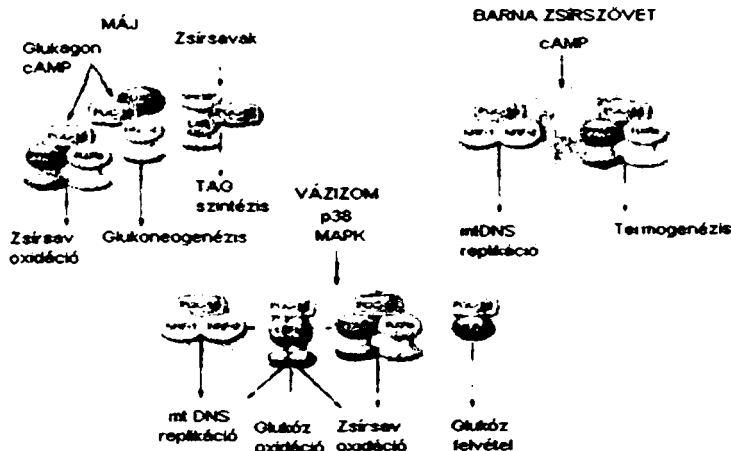
- PPAR- γ - Peroxisoma Proliferator Activated Receptor γ (oxidatív foszforiláció)

- ERR - Estrogen Related Receptor (glükoneogenezis a májban)

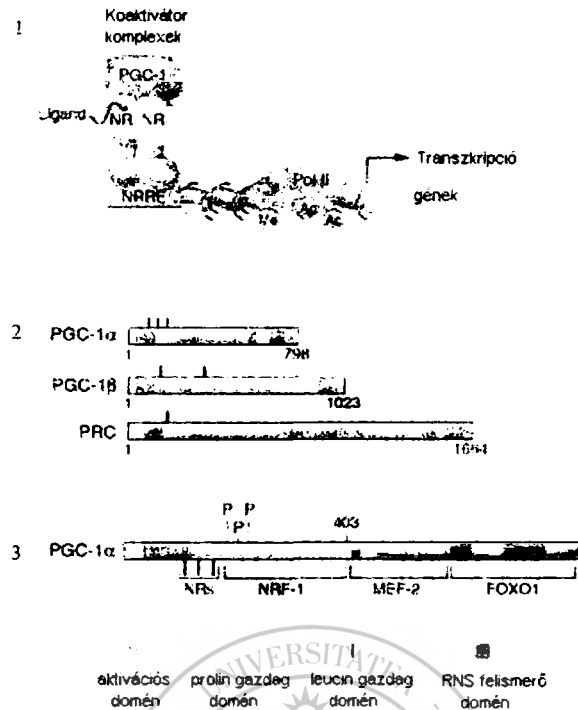
- HNF-4 - Hepatic Nuclear Factor-4 (a májsejtek és az endokrin hasnyálmirigy sejtek morfológiai és funkcionális fejlődése)

- MEF2 - Myocyte Enhancer Factor-2 (glükóz transzport az izomszövetben)

- FOXO1 - forkhead box O1 (glükoneogenezis a májban).¹



1. ábra. A PGC-1 gén szabályozó rendszer szerepe



2. ábra. A PGC-1 koaktivátor család

A PGC - 1 gént Spiegelman és társai fedezték fel 1999-ben. Megállapították, hogy a gén a 4p15.1-es locuson helyezkedik el, 67 kb hosszúságú, és 13 exont tartalmaz.¹¹

A PGC - 1 koaktivátor kötődése a transzkripciós faktorokhoz lehetővé teszi olyan szabályozó fehérjék aktiválódását, amelyek erős hatást fejtenek ki a transzkripcióra. A PGC - 1 α amino-terminális régiója a hiszton-acetiltranszferázzal (HAT) lép kölcsönhatásba, amely a hiszton-acetiláción keresztül az átírást szánt gének hozzáférhetőségét növeli a transzkripció számára. Szintén a magreceptorok transzkripciójának beindításáért felelős protein-komplexus a TRAP/DRIP (thyroid hormone receptor associated protein / vitamin D receptor interacting protein), amely a PGC - 1 α karboxi-terminális végéhez kapcsolódik. A nukleáris receptorok (NR) a génen az átíródás kezdetét meghatározó promotor régióhoz kapcsolódnak a NRRE szekvencián (nuclear receptor related element) keresztül. (2.1. ábra)

Pima Indiánokon végzett QTL (qualitative trait linkage) tanulmány linkage disequilibriumot igazolt az inzulin érzékenység egyik indikátora, a bazális inzulin koncentráció és a 4p15.1 kromoszóma régió között, ahol a PGC - 1 gén található. Mexikói amerikaiaknál a locus együtt öröklődik a hasi elhízással és a testtömeg index emelkedésével.²

A PGC - 1 funkciója, szerkezete és típusai

A PGC - 1 része azon fehérjék bővülő listájának, amelyek közvetlen protein- protein kölcsönhatás révén aktiválják a transzkripciós faktorokat. A PGC - 1 α mitokondriumokban az energia termelést, az adaptív termogenezist, az izmok glükóz felvételét, valamint a májban zajló glükoneogenezist szabályozza.

Az energiaraktárak telítődését kísérő központi idegrendszeri szignálok az adaptív termogenezis révén biztosítják az energia egyensúly fennmaradását. Ezeknek az adaptív folyamatoknak a felborulása elhízáshoz és 2-es típusú cukorbetegség kialakulásához vezet.

A PGC - 1 α a transzkripciós koaktivátor család tagja, a PGC - 1 β és PRC (PGC - 1 Related Co-activator) mellett. Az ide tartozó proteinek C és N terminálisai között fokozott szerkezeti homológia mutatható ki. Az N terminális tartalmazza az LXXLL (leucine rich protein interacting domain) részt, amely a mag-receptorokkal való kölcsönhatásért felelős, míg a C terminális egy RNS kötő régiót és szerin-argininben gazdag domént tartalmaz. (2.3 ábra)

A PRC és PGC - 1 α tartalmaznak hasonló doméneket: savas N terminális régió, egy, a magreceptorokkal kölcsönható LXXLL részt, prolinban gazdag régió és egy RNS- el kölcsönható

regió. Ellentétben a PGC - 1 α -val azonban a PRC ubiquiter módon expresszálódik, bár a hideg expozíció kis mértékben növeli és a sejt ciklus is befolyásolja az expressziót. A PGC - 1 β magasabb fokú homológiát mutat a PGC - 1 α - val mint a PRC. (2.2.ábra) A PGC - 1 α -hoz hasonlóan a szívben és a barna zsírszövetben kifejezetten expresszálódik és az éhezés aktiválja.⁶

A többi transzkripció koaktivátorral ellentétben csak a PGC - 1 α mutat szövetspecifikus expressziót. A PGC - 1 α expresszió fokozott a fejlett mitokondriális rendszerrel rendelkező szövetekben. A barna zsírszövetben a preadipociták differenciálódását szabályozza. A PGC - 1 α gén GOF (gain of function) mutációi a vázizomban az elektromos stimulálás által kiváltott fáradékonyságra rezisztenciát okoznak, míg LOF (loss of function) mutációi az izmok teljesítményének a csökkenéséhez, a GLUT-4 (glükóz transzporter-4) expresszió aktiválásához, viszont a PDK-4-en (pyruvate dehydrogenase kinase-4) keresztül a glükóz oxidáció gátlásához vezetnek. A májban normális körülmények között alacsony a PGC - 1 α expresszió. Az éhezés PGC - 1 α aktiváláshoz vezet, ameynek következménye PPAR α expresszió és oxidáció. A PGC - 1 α a HNF-4-en és FOXO-1-en (forkhead box-1) en keresztül aktiválja a glükoneogenezist felelős PEPCK (phosphoenol-pyruvate carboxykinase) gént. A PGC - 1 β a lipogenezist és triglicerid szintézist felelős géneket aktiválja.

A máj felelős a központi glükóz termelésért, a glükoneogenezis révén. A glükoneogenezis mértékét három kulcs-enzim szabályozza: PEPCK (phospho-

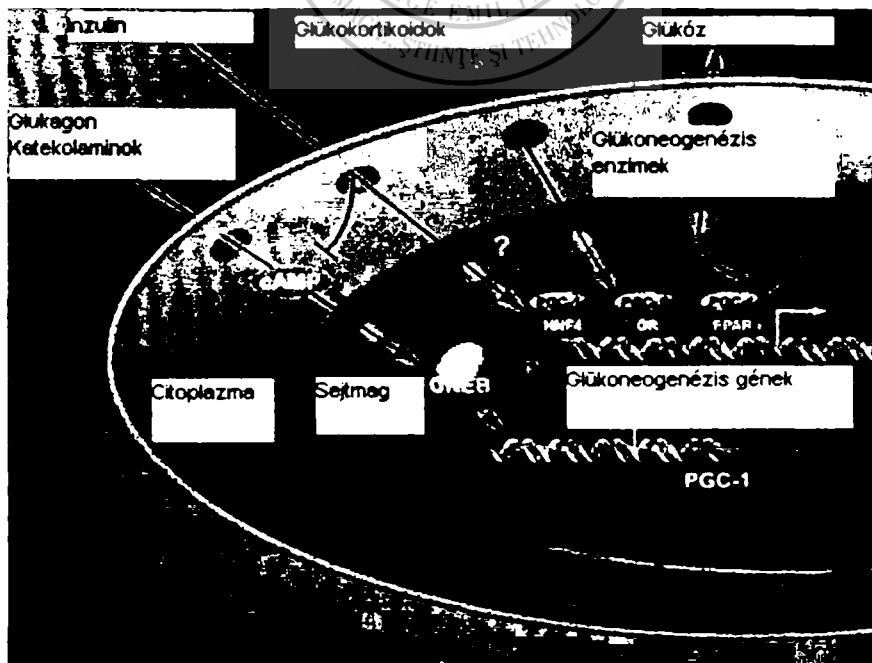
enol-pyruvate carboxy-kinase), fruktóz 1,6 bifoszfátáz és glükóz-6 foszfátáz. A glükoneogenezist az éhezés, alacsony inzulin szint illetve inzulinrezisztens állapotok aktiválják. Az inzulin gátoja a proglükoneogenikus hormonokat a glukagont és glükokortikoidokat.

A májban zajló glükoneogenezis hormonális szabályozás alatt áll. A glükoneogenezist aktiváló hormonok a glükokortikoidok, a glukagon és a katekolaminok, amelyek CREB (cAMP response element binding protein) rendszeren keresztül a PGC - 1 α gén expressziójához vezetnek, beindítva a glükoneogenezist felelős gének átírását.¹⁶

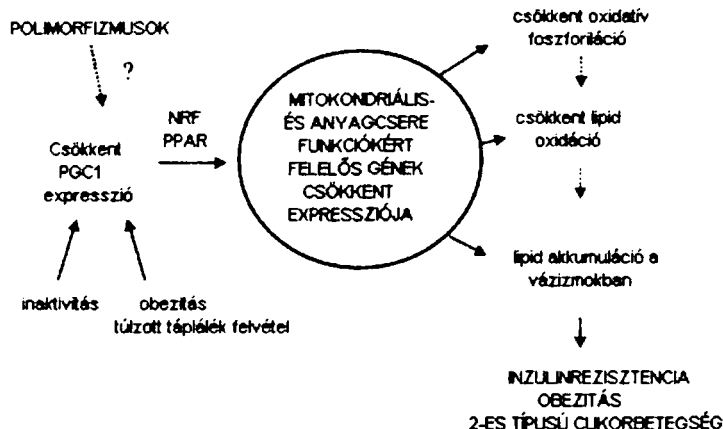
Nem teljesen ismert az inzulinnak a glükoneogenezist és ezen keresztül a PGC - 1 α gén expresszióját gátló hatásának mechanizmusa. A szerin-treonin kináz (Akt) az inzulin jelátviteli rendszer központi eleme, amely gátolja a máj glükóz termelését, megfelelő a külső glükóz bevitel mellett. A TRB3 (tribbles homolog factor) közvetlenül az Akt-hoz kötődve felfüggeszti annak kináz aktivitását, és így éhezéskor beindulhat a glükoneogenezis (2.ábra).^{8,10}

A PGC - 1 és a cukorbetegség kialakulásának kapcsolata

Az inzulinrezisztencia a cukorbetegség kialakulásában kulcsfontosságú szerepet tölt be. Inzulinrezisztens állapotban az inzulin nem képes a glükoneogenezist megfelelő mértékben visszaszorítani. Csökkent a PGC - 1 α koaktivátor expresszió, melyen keresztül PPAR γ és NRF transzkripciója zavart szenved, és mindez a mitokondriális oxidációért felelős gének csökkent expresszióját eredményezi. A csökkent



3. ábra PGC-1 α által szabályzott glükoneogenezis a májban



4. ábra. A PGC1 gén és a 2-es típusú cukorbetegség kapcsolata

glükóz és zsírsav oxidáció, amely lipid akkumulációhoz vezet a vénizomokban, végül inzulinrezisztenciát eredményez.

A PGC - 1 gén polimorfizmusai

Mivel a PGC - 1 számos anyagcsere eltérésben részt vevő magreceptor koaktivátora, továbbá az adaptív termogenezis és mitokondriális biogenezis szabályzója, érdemesnek bizonyult a PGC - 1 α gén polimorfizmusait tanulmányozni. A PGC - 1 gén polimorfizmusainak felderítésével próbálták igazolni a gén és a cukorbetegség kapcsolatát. Kaukázusi populációban (dán) 6 polimorfizmust azonosítottak az exonokban (Ser741Leu, Thr394Thr, Asp475Asp, Gly482Ser, Thr528Thr, Thr612Met) illetve egy polimorfizmust intronon belül (IVS2 + 52C-A). A polimorfizmusok Hardy Weinberg egyensúlyban vannak. Az allélfrekvencia a Ser741Leu, IVS2 + 52C-A, Asp475Asp, Thr528Thr SNPek esetében nem különbözik cukorbeteg és egészséges egyének között, egyedül a Gly482Ser polimorfizmus hozható összefüggésbe a cukorbetegséggel. A polimorfizmus szignifikánsan gyakoribb cukorbetegéknél, mint a kontroll csoportban ($p=0,032$), és a Ser482 homozigóták esetén magasabb a cukorbetegség kialakulásának kockázata. (OR = 1,34, 95%-CI: 1,13-1,59) Normális glükóz toleranciájú egyének igazolták a Gly482Ser polimorfizmust és az inzulin rezisztens állapotok közötti összefüggést.^{5,12}

Ázsiai Indiai populációban a PGC - 1 gén három polimorfizmusát tanulmányozták: Thr394Thr(G→A), Gly482Ser, A2962G. A Thr394Thr (G→A) polimorfizmus szignifikánsan gyakoribb cukorbetegéknél mint egészséges egyéneknél. (95% CI: 1,30-5,04, $p=0,009$).^{12,13}

A Gly482Ser polimorfizmus valószínűleg hozzájárul a cukorbetegség kialakulásához, de egy tanulmányban sem sikerült a Gly482Ser polimorfizmust mint önálló kockázati tényezőt azonosítani, ezért a polimorfizmusok közötti

kölcsönhatások tanulmányozásában keresték a magyarázatot. A Thr394Thr és Gly482Ser erős, de nem teljes linkage disequilibrium-ot mutat. A haplotípus frekvenciájának elemzésekor cukorbeteg és egészséges egyének között szignifikáns különbséget találtak. ($p = 0.00003$).^{9,15}

Az intronban elhelyezkedő IVS2+52C→A polimorfizmus homozigóta állapotban csökkent testtömeg hányaddal társul az amerikai fehér lakosságban, és védő szerepet tölt be a zsír felhalmozódással szemben.

A polimorfizmusok közötti kölcsönhatások tanulmányozásán kívül feltehetően fontos szerep tulajdonítható a gén-gén kölcsönhatásoknak. A $\beta 3$ adrenérg receptor stimulálja a PGC - 1 expressziót. A $\beta 3$ adrenérg receptor gén metabolikus szindrómára hajlamosító Trp64Arg alléljának hiányában a PGC - 1 gén IVS2+52C→A polimorfizmusa védő hatást fejt ki az elhízással szemben.⁶

Bizonyított a cukorbetegség és a PPAR γ Pro12Ala polimorfizmusa közötti kapcsolat: a Pro12 homozigótáknál magasabb a cukorbetegség kialakulásának kockázata. A diabetogén hatás valószínűleg a szervezet csökkent inzulin érzékenységén keresztül valósul meg.¹

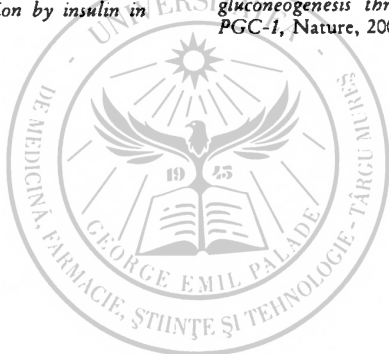
Mivel a PGC - 1 α befolyásolja a mitokondriális zsírsav oxidációt, adipogenezist, a glükóz transzportot az izomszövetben és a májban a glükoneogenezist, joggal feltételezhető, hogy a cukorbetegség kandidáns génje.

A PGC - 1 koaktivátor család magreceptorokat szabályozó hatása új megvilágításba helyezte a környezeti tényezők és a kiváltott adaptív anyagcsere változások közötti kapcsolatokat, a harántcsíkolt izomszövet és a máj szintjén.

A PGC - 1 szabályozó rendszer elváltozásai hozzájárulnak a cukorbetegség kialakulásához. Ezen erős és könnyen indukálható koaktivátoroknak a betegség kiváltásában játszott védő vagy mediátor

IRODALOM

1. ANDRULINYTE L - *Transcription factors as candidate genes for type 2 diabetes*, Koupio University Publications D Medical Sciences, 2007, 401:112.
2. ANDRULINYTE L, ZACHAROVA J, CHIASSON JL - *Common polymorphism of PPAR- γ 2 (Pro12Ala) and PGC-1 α (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial*, Diabetologia, 2004, 47:2176-2177.
3. BARROSO I, LUAN J, MIDDELBERG R, HARDING A - *candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in β -Cell function as well as insulin action*, Plos Biology, 2003, 3:445-451.
4. CSÉP K - *Diabetes genetika 2000*, Revista de Medicină și Farmacie Targu Mureș, 2000, 47:142-149.
5. EK J, ANDERSON G, URHAMMER S - *Mutation analysis or peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphism to Type II diabetes mellitus*, Diabetologia, 2001, 44:2220-2226.
6. FINCK B, KELLY D - *PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease*, Journal of Clinical Investigation, 2006, 116:615-622.
7. HARA K, TOBE K, OKADA T - *A genetic variation in the PGC-1 gene could confer insulin resistance and susceptibility to Type II diabetes*, Diabetologia, 2002, 45:740-743.
8. KEYOUNG D, HERZIG S, KULKARNI R - *TRB3: A tribbles homolog that inhibits Akt/PKB activation by insulin in liver*, Science, 2003, 300:1574-1577.
9. OBERFOLKER H, LINNEMAYR V, WEITGASSER R - *Complex haplotypes of the PGC-1 gene are associated with carbohydrate metabolism and type 2 diabetes*, Diabetes, 2004, 53:1385-139.
10. PUIGSERVER P, RHEE J, DONOVAN J - *Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1 α interaction*, Nature, 2003, 423:550-555.
11. PUIGSERVER P, SPIEGELMAN B - *Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α): Transcriptional coactivator and metabolic regulator*, Endocrine Reviews, 2003, 24:78-90.
12. SUN L, YANG Z, JIN F - *The Gly482Ser variant of the PPARGC1 gene is associated with type 2 diabetes mellitus in northern Chinese, especially men*, Diabetic Medicine, 2006, 23:1085.
13. VIMALESWAREN K, RADHA V, ANJA M - *Effect of polymorphisms in the PPARGC1A gene on body fat in Asian Indians*, International Journal of Obesity, 2006, 30:884-891.
14. VIMALESWAREN K, RADHA V, GHOSH S - *Peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator-1 α (PGC-1 α) gene polymorphisms and their relationship to type 2 diabetes in Asian Indians*, Diabetic Medicine, 2005, 22:15-16.
15. VOHL MC, HOUE A, LEBEL S - *Effects of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator-1 Gly482Ser variant on features of the metabolic syndrome*, Molecular Genetics, 2005, 86:54-59.
16. YOON J, PUIGSERVER P, CHEN G - *Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1*, Nature, 2001, 413:131-138.



Considerații asupra a 12 ani de colecistectomie laparoscopică în Clinica Chirurgie II Târgu-Mureș

T. Bara¹, Ș. Bancu¹, M. Eșianu¹, M. Mureșan¹,
T. Bara jr.¹, L. Azamfirei², Daniela Podeanu³, Simona Mureșan⁴

Scopul lucrării este acela de a demonstra eficacitatea colecistectomiei laparoscopice din punct de vedere al complicațiilor postoperatorii, al conversiilor, al reintervențiilor și al numărului redus de zile de spitalizare. Material și metodă: Am analizat retrospectiv 3889 de pacienți la care s-a efectuat colecistectomie laparoscopică în perioada 1996-2007. Din lotul analizat am întâlnit următoarele forme anatomoclinice: colecistită cronică calculoasă 2423 cazuri, colecistită necalculoasă 564 cazuri, colecistită acută 820 cazuri, colecistita scleroatrofică 82 cazuri, colecistită calculoasă complicată cu pancreatită acută 3 cazuri, colecistită calculoasă cu abdomen cicatricial 3 cazuri.

Rezultate: Numarul total al conversiilor în lotul studiat a fost de 60: conversii deliberate s-au efectuat în 45 de cazuri, conversii de necesitate în 15 cazuri. În 24 de cazuri s-a reintervenit chirurgical postoperator pentru complicații hemoragice și biliragie. Complicații minore, care nu au necesitat intervenție chirurgicală, s-au înregistrat în 28 de cazuri. Mortalitatea postoperatorie a fost de 0, 1%. Durata medie de spitalizare nu a depășit 3, 2 zile.

Concluzii: în litiază veziculară confirmată, abordul laparoscopic este de prima intenție, conversiile și reintervențiile, cel mai des, au fost înregistrate la cazurile de colecistita acută, rata conversiilor scade proporțional cu creșterea experienței chirurgului.

Cuvinte cheie: colecistectomia laparoscopică, conversia, litiaza biliară

The aim of the paper is to demonstrate the efficacy of laparoscopic cholecystectomy regarding the postoperative complications, the conversions to classic surgery, the reoperations and the less days of hospitalisation.

Method: We analysed 3889 patients who undergone laparoscopic cholecystectomy procedure during 1996-2007. The clinical forms discovered in this group was: lithiasis chronic cholecystitis in 2423 cases, chronic cholecystitis in 564 cases, acute cholecystitis in 820 cases, atrophic cholecystitis in 82 cases, cholecystitis with acute pancreatitis in 3 cases, cholecystitis with historical operations in upper abdomen in 3 cases.

Results: The number of conversions was 60: deliberate conversions in 45 cases and necessary conversions in 15 cases. The reoperations were required at 24 patients by the hemorrhagic and biliary complications. We also find 28 cases of minor complications where surgery wasn't necessary. The postoperative mortality was 0, 1% and medium hospitalisation time: 3. 2 days.

Conclusions: in lithiasis cholecystitis the laparoscopic approach is the first intention; the conversions and reoperations were met more often in acute cholecystitis; the conversions rate decrease if the surgeon experience is improved.

Key words: laparoscopic cholecystectomy, conversions to classic surgery, gallbladder stone

Colecistectomia laparoscopică, de la introducerea sa în practica chirurgicală, a înregistrat o proporție progresiv crescândă devenind standard de aur în tratamentul litiazei biliare simptomatice. Acumularea progresivă a experienței în domeniul colecistectomiei laparoscopice îl impulsionează pe chirurg de a finaliza laparoscopic toate intervențiile chirurgicale de acest tip. Colecistectomia laparoscopică însă nu este lipsită de riscuri sau complicații cum ar fi leziunile de căi biliare, care sunt chiar mai frecvente decât în colecistectomia deschisă. Numărul redus al zilelor de spitalizare, reintegrarea rapidă socio-profesională a bolnavilor, a determinat impunerea acestui tip de intervenție în fața celei clasice „deschise”.

În prezenta lucrare analizăm retrospectiv un lot de 3889 bolnavi la care s-a efectuat colecistectomie laparoscopică pentru litiaza biliară veziculară.

MATERIAL SI METODĂ

În Clinica Chirurgie II Târgu- Mureș s-au efectuat în perioada 1996-2007, 3889 de colecistectomii laparoscopice (Tabelul I). Diagnosticul pozitiv s-a bazat pe examenul clinic și ecografic. Colecistectomia laparoscopică a fost alegerea de primă intenție la toți pacienții care nu au avut contraindicații generale (cardiace, pulmonare) sau locale (abdomen cicatricial, colecistita perforată).

Trocarele au fost plasate în “poziție Dubois”. Abordul retrograd a fost utilizat în majoritatea cazurilor de către operatori, cu montarea de clip-uri pe ductul cistic. La artera cistică s-au aplicat clipuri sau ramurile acesteia au fost electrocauterizate. Drenajul subhepatic cu tub siliconat de 5 mm a fost efectuat în majoritatea cazurilor.

Am analizat protocoalele operatorii la toți pacienții la care s-a tentat colecistectomie laparoscopică în

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

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

³Clinica Radiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Disciplina Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Bara Tivadar, Sângeorgiu de Mureș, nr.1028/A, județul Mureș, România, tel 0040744848456, e-mail barativadar@yahoo.com

Tabelul I. Repartitia cazurilor pe ani

An	Nr. cazuri	An	Nr. cazuri	An	Nr. cazuri	An	Nr. cazuri
1996	217	1999	246	2002	370	2005	360
1997	228	2000	407	2003	317	2006	322
1998	285	2001	366	2004	413	2007	358

Tabelul II. Distributia bolnavilor pe grupe de varsta

Ani	Nr.	Ani	Nr.	Ani	Nr.
<20	4	30-40	192	50-60	1968
20-30	24	40-50	467	>60	1234

perioada menționată. Au fost cuantificate conversiile, reintervențiile sau complicațiile postoperatorii minore care au fost tratate conservator. Pacienții la care a fost necesară conversia au fost împărțiți în două grupe: conversie intraoperatorie de elecție sau deliberată și conversie intraoperatorie de necesitate. În grupa conversiei de elecție au fost catalogați bolnavii la care intraoperator s-a apreciat de la început sau după începerea disecției că operația nu mai poate fi continuată laparoscopic fără riscuri semnificative. În grupa conversiei de necesitate au fost repartizați bolnavii la care în timpul laparoscopiei s-au produs incidente sau accidente, care au fost rezolvate prin chirurgie deschisă. Reintervențiile au fost impuse de manifestările clinice ale unor complicații secundare colecistectomiei laparoscopice și au fost efectuate pe cale laparoscopică sau cu chirurgie deschisă.

REZULTATE

Diagnosticul anatomoclinic la pacienții analizați a fost:

- colecistită cronică calculoasă 2423 cazuri
- colecistită cronică necalculoasă 564 cazuri
- colecistită acută calculoasă 820 cazuri
- colecistită calculoasă complicată cu pancreatită acută 3 cazuri
- colecistită calculoasă după chirurgia gastrică 3 cazuri
- colecistită calculoasă după chirurgia colica 7 cazuri
- colecistită cronică calculoasă cu ciroză hepatică 8 cazuri
- colecistită scleroatropică 82 cazuri.

Distribuția pe sexe indică preponderența afecțiunii la femei, iar pe grupe de vârstă predilecția bolii între 50 și 60 de ani (Tabelul II și III).

Din cele 3889 de cazuri de colecistectomie laparoscopică conversiile au fost necesare în 60 de cazuri, reintervențiile în 15 cazuri, iar complicații postoperatorii minore au fost întregitate în 28 cazuri.

Complicații minore:

- supurația plăgii a apărut la 21 bolnavi, mai ales la colecistitele calculoase acute, la orificiul trocarului paraumbilical, acesta fiind preferat ca și spațiu de extragere a veziculei biliare din abdomen. Supurația plăgii a apărut după ziua 4-a postoperator. Tratamentul

supurației a constat în lavajul plăgii cu soluții antiseptice, iar numărul de zile de spitalizare, din acest considerent, a rămas nemodificat.

-biliragia – s-a înregistrat în 3 cazuri, fiind în cantități mici de 50- 70 ml, care în ziua 3, respectiv 4 postoperator s-a oprit spontan, urmata de suprimarea tubului de dren subhepatic. Biliragia a fost întâlnită la bolnavi cu diagnosticul de colecistită acută calculoasă, unde prepararea veziculei biliare din patul hepatic a fost mai dificilă.

-hemoragia- am întâlnit-o în 4 cazuri, din care un bolnav cu intervenție chirurgicală în antecedente în etajul supramezocolic (stomac) și 3 bolnavi cu bloc aderent în jurul colecistului gangrenos. Hemoragia s-a menținut pe tubul de dren 3-4 zile, cu un debit regresiv. Au fost monitorizați parametrii hemodinamici și la nici unul dintre bolnavi nu s-a administrat sânge.

Din totalul de 60 de conversii, 45 au fost deliberate sau de elecție și 15 de necesitate.

Conversia deliberată a fost necesară la 45 de pacienți, dintre care 30 femei, 15 bărbați vârsta medie fiind de 56 ani (40-76). Diagnosticul afecțiunii veziculare la acești bolnavi a fost:

- colecistită acută calculoasă – 30 de cazuri
- colecistită cronică calculoasă + periviscerită – 4 cazuri
- colecistită calculoasă complicată cu pancreatită acută - 2 cazuri,
- colecistită calculoasă după chirurgia gastrică - 1 caz
- colecistită cronică necalculoasă – 1 caz
- colecistită scleroatropică – 2 cazuri
- colecistită cronică calculoasă cu ciroză hepatică – 2 cazuri
- colecistită cronică calculoasă cu coledoc dilatat – 3 cazuri

Cauzele conversiei deliberate au fost: dificultatea disecției aderențelor subhepatice, periveziculare, periviscerale sau în zona triunghiului Calot. În colecistitele calculoase complicate cu pancreatită acută prezența citosteatonecrozei și dificultate disecției în

Tabelul III. Repartitia pe sexe

Sex	Nr. cazuri	%
Barbati	719	18,5
Femei	3170	81,5

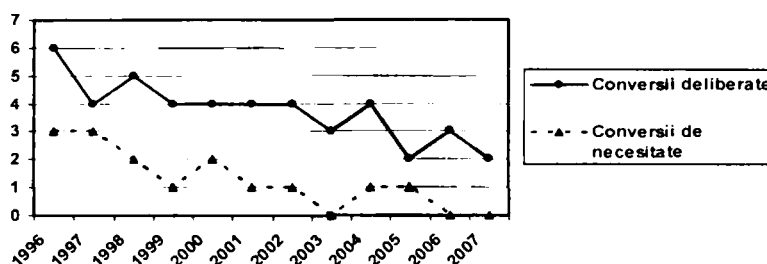


Figura 1. Tendința descrescătoare a conversiilor pe parcursul studiului

zona triunghiului Calot a determinat conversia, iar la cazurile cu coledoc dilatat lipsa dotării tehnice a impus intervenția clasică.

Conversia de necesitate s-a efectuat la 15 pacienți din care 9 pentru complicații hemoragice, iar la 6 pentru biliragii cauzate de leziuni ale căilor biliare principale.

Diagnosticul afecțiunii veziculare a fost:

- colecistită acută calculoasă – 9 cazuri;
- colecistită cronică calculoasă – 2 cazuri;
- colecistită scleroatropică – 2 cazuri;
- colecistită cronică calculoasă cu ciroză hepatică –

2 cazuri;

Hemoragia s-a produs din patul veziculei biliare la 2 cazuri și prin leziune de arteră cistică în 7 cazuri. Biliragia s-a constatat, după conversie, la nivelul patului veziculei biliare într-un caz, leziunea canalului cistic în 2 cazuri și 2 leziuni liniare de canalul hepatic: drept, respectiv de canalul hepatic comun. Secțiunea completă de canal hepatic comun s-a constatat la un pacient. Biliostaza s-a realizat prin sutură hepatică (1), ligatura canalului cistic (2), reconstrucții de căi biliare cu drenaj Kehr (2) și prin anastomoză hepatico-jejunală pe ansă în Y a la Roux.

Rata conversiei arată o scădere sensibilă pe parcursul celor 10 ani, reflectând curba de învățare dar și creșterea raportului cronic/acut (Figura 1), acest raport sugerând creșterea adresabilității populației la serviciile de chirurgie.

Reintervențiile au fost efectuate la 24 de pacienți, pentru hemoragie, biliragie, coleperitoneu și peritonită generalizată prin leziune de duoden.

În 8 cazuri s-a reintervenit pentru hemoragie postoperatorie fiind efectuate între primele 24 de ore și 3-a zi postoperator. (Parametrii monitorizați: TA, puls, Htc, cantitatea de sânge pierdut prin tubul de dren). Diagnosticul anatomopatologic la acești bolnavi a fost: colecistită acută calculoasă în 4 cazuri, colecistită cronică calculoasă în 2 cazuri, colecistită scleroatropică un caz și colecistită cronică calculoasă cu ciroză hepatică un caz. În 2 cazuri reintervenția s-a efectuat pe cale laparoscopică, sursa hemoragiei fiind din patul veziculei biliare (colecistită gangrenoasă) și din ligamentul rotund la locul trocarului sistemului optic (colecistită cronică calculoasă). La 6 cazuri s-a reintervenit prin abord clasic, fiind înregistrat un deces. Sursa hemoragiei a fost depistată în patul veziculei biliare în 4 cazuri și prin

leziune de artera cistică în 2 cazuri.

În 15 cazuri s-a reintervenit pentru peritonita localizată cu biliragie exteriorizată pe tubul de dren (9 cazuri) sau coleperitoneu (6 cazuri) având ca și cauza derapajul clipului de la nivelul bontului ductului cistic sau necroza acestuia (4 cazuri). Leziuni ale căilor biliare principale au fost decelate în 8 cazuri. Existența canalelor biliare aberante, situate în patul colecistului a reprezentat cauza biliragiei în 3 cazuri. Diagnosticul afecțiunii biliare la acești bolnavi a fost: colecistită acută calculoasă 8 cazuri, colecistită cronică calculoasă 4 cazuri, colecistită scleroatropică calculoasă 3 cazuri. Reintervențiile au fost efectuate între zilele 2 și 7 postoperator. Doi bolnavi la care s-a reintervenit în ziua 5 respectiv 7, au fost externați în ziua 2-a și reinternți de urgență cu diagnosticul de coleperitoneu. La 4 bolnavi abordul a fost laparoscopic, în 2 cazuri efectuându-se biliostază prin aplicarea clipului în patul veziculei biliare iar în 2 cazuri ligatura ductului cistic. În 11 cazuri abordul a fost clasic și s-a efectuat biliostază prin ligatură de canal cistic în 2 cazuri și sutura canalului aberant din patul veziculei biliare într-un caz. Leziunile căilor biliare au fost: leziunea canalului hepatic drept: 2 leziuni liniare, hepaticul comun: 4 din care 2 leziuni liniare și două secțiuni complete. În două cazuri s-au înregistrat necroze de coledoc și hepatic comun. În 4 dintre cazuri s-au efectuat reconstrucții de căi biliare cu drenaj Kehr și în alte 4 cazuri fluxul biliar a fost restabilit printr-o anastomoză hepatico-jejunală pe ansă în Y a la Roux. Un pacient a evoluat spre pancreatită acută în ziua 3 postoperator cu evoluție fulminantă și deces.

Mortalitatea postoperatorie a fost de 4, 1 pacient dezvoltând în ziua 1 un infarct miocardic acut, celelalte 3 cazuri fiind datorate hemoragiei asociate cu ciroză hepatică, pancreatitei acute și peritonitei biliare.

DISCUȚII

Colecistectomia laparoscopică în ultimele două decenii a devenit procedeul de elecție în tratamentul chirurgical al litiazei biliare veziculare. Datele inițiale apărute în literatura de specialitate au raportat complicații mai frecvente^{1,11}, însă cele mai recente arată că laparoscopia pentru litiaza veziculară are rata morbidității și mortalității mai redusă decât în colecistectomia deschisă.^{2,8,12} În ameliorarea rezultatelor

a jucat și are un rol important instruirea și experiența chirurgului.^{2,4,9} Totuși, în unele date statistice leziunile căilor biliare sunt mai frecvente în colecistectomia laparoscopică 0,2 – 2,0% față de varianta clasică: 0,2 – 0,6%.¹⁰ În colecistectomia laparoscopică cele mai importante accidente și complicații sunt leziunile căilor biliare și hemoragia.^{5,7}

Leziunea căilor biliare se manifestă prin biliragii sau coleperitoneu. Numeroase studii arată că cel mai frecvent biliragia apare datorită leziunilor canalelor accesorii din patul veziculei biliare.^{8,11} În cazuistica noastră două astfel de cazuri au fost identificate cu ocazia reintervenției laparoscopice pentru biliragie, canalele fiind clipate, iar în alte două cazuri au fost suturate pe cale clasică. Cele mai frecvente cauze ale leziunilor căilor biliare principale sunt reprezentate de colecistita acută și lipsa de experiență a chirurgului.^{1,3,9} Colecistita acută datorită blocului aderențial face dificilă identificarea anatomiei. De aceea, dacă se execută laparoscopic mulți recomandă respectarea unor principii^{1,9}:

- imaginea pe monitor să fie clară
- gâtul veziculei trebuie tracționat lateral pentru a deschide triunghiul Calot
- disecția trebuie să pornească de la infundibul spre CBP
- trebuie identificată clar joncțiunea între ductul cistic și infundibul nu între cistic și CBP
- folosirea cât mai puțin a electrocauterului în triunghiul lui Calot

În colecistitele acute rezultatele sunt influențate de timpul debut - intervenție și grosimea peretelui vezicular.⁹ Timpul între debut și intervenție mai mare de 48 ore și grosimea peretelui vezicular mai mare de 3 mm sunt factori predictivi ai conversiilor.¹² În clinica noastră colecistitele acute sunt operate în primele 48 de la internare. Experiența chirurgului influențează negativ apariția leziunilor de căi biliare. Este demonstrat raportul între curba de învățare și frecvența leziunilor. Creșterea experienței scade rata leziunilor.^{5,13} Leziunile în 25 – 73% sunt recunoscute intraoperator.¹⁰ În cazuistica clinicii rata leziunilor arată o scădere sensibilă pe parcursul celor 10 ani, reflectând curba de învățare dar și creșterea raportului cronic/acute.

O altă sursă de biliragie o reprezintă ductul cistic, în chirurgia clasică această complicație fiind excepțională.^{5,14} Cauzele invocate ale abordului laparoscopic a acestei complicații sunt:

- Alunecarea sau deraparea clipului de pe bontul ductului cistic - apare când ductul este îngroșat datorită inflamației, când este secționat aproape de clip, când ductul este scurt sau cliparea incompletă. În experiența clinicii noastre s-au întâlnit două astfel de cazuri.

- Necroza ductului cistic proximal de clip este cauzată de electrocauterizarea excesivă la preparare sau propagarea curentului prin clip și mai rar prin mecanisme ischemice.⁹ În cazuistica clinicii am întâlnit necroza bontului cistic în 2 cazuri cauzată de electrocauterizare.

Hemoragia poate apărea intraoperator fiind cauză de conversie și postoperator necesitând uneori

reintervenție. Hemoragia arterială apare mai frecvent intraoperator - sursa hemoragiei fiind artera cistică. Hemostaza a fost o cauză frecventă de conversie, la 7 bolnavi în cazuistica clinicii. Hemoragiile din patul veziculei biliare sunt întâlnite mai frecvent în colecistită acută, colecistită scleroatrofică și în colecistită cu ciroză hepatică (7 bolnavi). Am înregistrat un caz de hemoragie în colecistită cronică calculoasă din ligamentul rotund la locul trocarului II de 10mm și hemostaza s-a efectuat laparoscopic în ziua 3-a postoperator.

Conversia reprezintă un gest de maturitate chirurgicală care trebuie să frâneze încăpăținarea operatorului de a finaliza cu orice preț intervenția pe cale laparoscopică astfel putându-se preveni accidente și complicații.^{7,12} Autorii cu experiență semnificativă în colecistectomie laparoscopică apreciază că în fața oricărei dificultăți majore trebuie făcut apel la conversie astfel respectăm beneficiul pacientului.^{7,12}

CONCLUZII

1. În litiază veziculară confirmată, abordul laparoscopic este de prima intenție
2. Conversia, accidente, incidente, cel mai frecvent, au fost înregistrate la colecistitele acute
3. Rata conversiilor scade proporțional odată cu creșterea experienței chirurgului.

BIBLIOGRAFIE

1. CATANI M, MODINI C - *Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: A proposal of safe and effective technique*, Hepato-gastroenterology, 2007, 80: 2186-2191
2. CERCI C, TARRHAN OR, BARUT I, BULBUL M - *Three-port versus Four port Laparoscopic Cholecystectomy*, Hepato-gastroenterology, 2007, 73: 15-16
3. CRESIENZO D, PERKOTI L, BARRAT C, ET AL - *Traitement laparoscopique des cholestyses aigues*, Chirurgia, 2000, 1: 11-17
4. DUCA S - *Chirurgia laparoscopică: valoare și limită. Este conversiunea un eșec* Chirurgia, 1997, 3: 139-145
5. DUCA S, BALA O, AL-HAJJAR N, ET AL - *Colecistectomia laparoscopică: accidente și complicații. Analiza a 8002 colecistectomii laparoscopice operate în Cl. Chirurgie III Cluj-Napoca*, Chirurgia, 2000, 6: 523-531
6. DRAGOMIRESCU C - *Colecistectomia laparoscopică*, Chirurgia, 2005, 1: 53-56
7. DRAGOMIRESCU C, LIȚESCU M, IORDACHE N, ET AL - *Conversii și reintervenții în colecistectomia laparoscopică*, Chirurgia, 1998, 5: 279-283
8. HERVE J, SIMOENS CH, SMETS D, ET AL - *Laparoscopic cholecystectomy: a retrospective 10-years study*, Hepato-gastroenterology, 2007, 77: 1326-1330
9. JITEA T, BURCUȘ T, VOICULESCU T, ET AL - *Colecistectomia laparoscopică în celestită acută*, Chirurgia, 1998, 5: 285-291
10. KANYARI Zs, KINCSES Zs, JUHASZ F, ET AL - *Complications of laparoscopic cholecystectomy*, Hungarian Journal of Surgery, 2001, 2:80-84
11. MEYER CH, ROHR S, THIRY CL, ET AL - *Dix ans de chirurgie laparoscopique reflexions a propos de 5000 cas*, Chirurgia, 2000, 6: 487-492
12. TARGOVEANU E, NICULESCU D, GEORGESCU Ș, ET AL - *Conversia în colecistectomia laparoscopică*, Chirurgia, 2005, 5: 437-445
13. TARGOVEANU E, NICULESCU D, GEORGESCU Ș, ET AL - *Litiata veziculară după chirurgia gastrică. Posibilități și limitele laparoscopiei*, Chirurgia, 2004, 1: 35-43
14. TURCU F - *Tratamentul mininvaziv în litiază veziculară complicată cu pancreatită acută*, Chirurgia, 2005, 1: 27-35

Disfagia în afecțiunile otorinolaringologice

Simona Cibu

Dintr-un total de 2727 bolnavi internați în anii 2005 și 2006 în secția ORL a Spitalului Județean de Urgență Alba Iulia disfagia a fost prezentă în 14,3 % a cazurilor am selectat un lot de 391 cazuri în care simptomul disfagiei era evident.

Date recente din literatura arată faptul că anginele eritematoase și cele eritematopultacee reprezintă peste 90 % a cazurilor de afecțiuni inflamatorii acute faringiene. În cazistica lucrării anginele eritematoase și cele eritematopultacee realizează doar 71 % restul de 29 % procente revine unor forme complicate de angine (flegmonul periamigdalian și anginele ulceronecrotice).

O altă importantă cauză a disfagiei din specialitatea de ORL revine tumorilor faringiene și faringo laringiene. În studiul nostru tumorile buco-faringo-laringiene totalizează 48 de cazuri (12%). În aceste situații disfagia este legată mai cu seama de sechelele radioterapiei cervicale în care apare un deficit complet progresiv al funcției respiratorii aerodigestive atât prin fibroza musculară cât și prin neuropatia postiradiere.

Numeroasele dificultăți ale stabilirii cauzelor disfagiei apar în cazul în care se impune un diagnostic diferențial față de tulburările funcționale ale pasajului faringoesofagian. În aceste situații manometria și radiovideografia faringoesofagiană ar putea fi un aport pretios.

Cuvinte cheie: disfagia, afecțiuni otorinolaringologice

The author presents 2797 incoming patients from Emergency Hospital of Alba Iulia in 2005-2006. The symptom of dysphagia was found in 14,3% of patients. We selected 391 patients with dysphagia as a primary symptom.

The latest news from medical literature shows that the tonsillar erythema and exudates are more than 90% of the acute pharyngeal disorders. In our studies tonsillar erythema and exudates are 71 % and the other 29 % are tonsillar complications (peritonsillar infections and ulceronecrotic tonsillitis).

Another important origin of dysphagia is due to pharyngo-laryngeal tumours. In our study they are 48 cases (12 %). In these patients dysphagia is related to postirradiation syndrome, with a complete progressive malfunction of the aerodigestive crossings, due to muscular fibrosis or due to postirradiation neuropathy.

Some of the difficulties finding the causes of dysphagia are related to differential diagnosis with the functional disorders of pharyngo-esophageal passage. In these cases manometric measures and radiovideography may be helpful.

Key words: dysphagia, pharyngeal disorders

Disfagia este un sindrom frecvent întâlnit în practica la nivelul ambulatoriilor de specialitate și în secțiile spitalicești. În etiopatogenia sindromului există atât modificări morfopatologice cât și manifestări funcționale. Acest fapt este valabil nu numai pentru afecțiuni din specialitatea ORL dar și pentru cele din domeniul medicinei interne, neurologiei, psihiatriei sau gastroenterologiei.

Prezentul studiu are ca scop identificarea afecțiunilor care au declanșat disfagia la bolnavii internați în secția de ORL a Spitalului Județean de Urgență Alba Iulia în intervalul 2005 - 2006.

MATERIAL ȘI METODĂ.

Dintr-un total de 2727 bolnavi internați în anii 2005 și 2006 în secția ORL a Spitalului Județean de Urgență Alba Iulia a fost selectat un lot de 391 cazuri în care simptomul disfagiei era evident.

La alcătuirea acestui lot am ținut cont pe lângă acuzele de disfagia și de grupele de vârstă, sex, mediu de proveniență, examinări de laborator, etc.

Cele 391 cazuri cu disfagia în cadrul îmbolnăvirilor ORL au fost provocate de către afecțiuni inflamatorii și tumorale faringo-laringiene, esofagite postcaustice acute etc.

REZULTATE

-Afecțiunile ORL generatoare de disfagia reprezintă în lotul studiat 14,3% (391 cazuri) din totalul de 2727 bolnavi internați în secția ORL în cursul anilor 2005 și 2006 (Figura 1).

-Cele 391 cazuri de bolnavi ORL cu disfagia cuprind: angine acute și complicațiile lor 86,6% (335 bolnavi); esofagite postcaustice 2 % (8 cazuri); tumori buco-faringo-laringiene 12,4 % (48 cazuri). Repartiția cazisticii în funcție de afecțiunea cauzatoare este reprezentată în figura 2

-Anginele acute și complicațiile acestora ocupă locul cel mai important 85,6% (335 cazuri), iar dintre acestea 71% (244 cazuri) sunt angine eritematoase și eritematopultacee (Tabelul I).

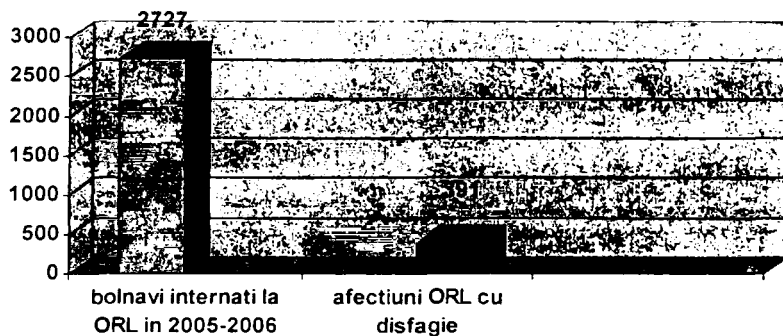


Figura 1. Proportia cazurilor de disfagie în lotul bolnavilor secției ORL Alba Iulia

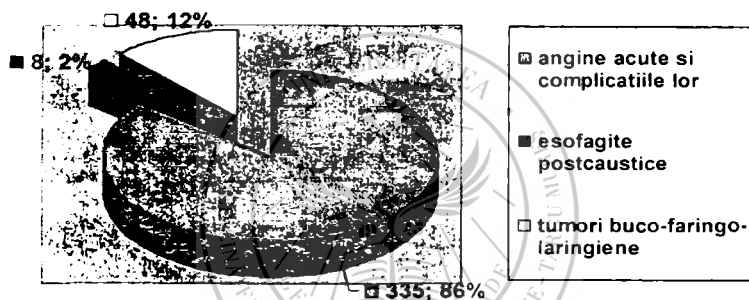


Figura 2. Repartiția cazurilor de afecțiuni ORL cu disfagie după criteriul afecțiunii declanșatoare

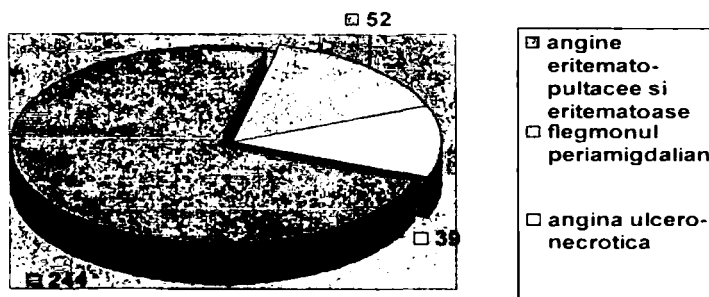


Figura 3. Proportia cazurilor de flegmon periamigdalian și angină ulceronecrotică față de grupul anginelor eritematopultacee și eritematoase

Tabelul I. Corelația numerică a principalelor tipuri de angine și a complicațiilor lor

Diagnostic	Nr. cazuri	B	F	U	R
Angine eritemato - pultacee	206 [61 %]	92	114	157	49
Flegmon periamigdalian	52 [17 %]	28	24	38	14
Angină ulcero-necrotică	39 [12%]	16	23	26	13
Angină eritematoasă	38 [10%]	19	19	25	13
TOTAL	335	155	180	246	89

Legenda: B – persoane sex masculin, F – persoane sex feminin, U – mediu de proveniență urban, R – mediu de proveniență rural

Tabelul II. Corelația cazurilor de angină eritemato-pultacee în funcție de grupele de vârstă, sex și mediul de proveniență

Gr. vârstă	Nr. cazuri	B	F	U	R
0-9	12	7	5	9	3
10-19	53	21	32	42	11
20-29	51	28	23	41	10
30-39	47	20	27	30	17
40-49	21	11	10	19	2
50-59	11	2	9	9	2
> 60	11	3	8	7	4
Total	206	92	114	157	49

Legenda: B – persoane sex masculin, F – persoane sex feminin, U – mediu de proveniență urban, R – mediu de proveniență rural

Tabelul III. Repartiția pe grupe de vârstă a cazurilor de flegmon periamigdalian

Gr. vârstă	Nr. cazuri	B	F	U	R
0-9	1	1	-	-	-
10-19	13	7	6	-	-
20-29	17	8	9	-	-
30-39	12	8	4	-	-
40-49	4	2	2	-	-
> 50	5	2	3	-	-
Total	52	28	24	38	14

Legenda: B – persoane sex masculin, F – persoane sex feminin, U – mediu de proveniență urban, R – mediu de proveniență rural

Tabelul IV. Principalele grupe de vârstă afectate prin anginele ulcero-necrotice

Gr. vârstă	Nr. cazuri	B	F	U	R
0-9	-	-	-	-	-
10-19	19	7	12	-	-
20-29	8	5	3	-	-
30-39	7	1	6	-	-
40-49	1	1	-	-	-
> 50	4	2	2	-	-
Total	39	16	23	26	13

Legenda: B – persoane sex masculin, F – persoane sex feminin, U – mediu de proveniență urban, R – mediu de proveniență rural

Tabelul V Cazurile de tumori buco-faringo-laringiene din lotul bolnavilor ORL cu manifestări de disfagie

Gr. vârstă	Nr. cazuri	B	F	U	R
30-39	13	13	-		
50-59	21	20	1		
> 60	14	14	-		
Total	48	47	1	18	30

Legenda: B - persoane sex masculin, F - persoane sex feminin, U - mediu de proveniență urban, R - mediu de proveniență rural

-Față de anginele eritematopultacee și cele eritematoase care sunt în număr de 244 cazuri (71%), flegmonul periamigdalian și angina ulceronecrotică totalizează 91 cazuri (29 %), aceasta fiind reprezentată în figura 3.

-Cea mai mare incidență în grupul infecțiilor acute și chiar a întregului lot de afecțiuni ORL generatoare de disfagie o au anginele eritematopultacee 206 cazuri (Tabelul II). Se evidențiază și faptul că cele mai afectate grupe de vârstă sunt tinerii peste 10 ani și persoanele de vârstă activă până la 40 ani, incidența afecțiunii în mediul urban este semnificativ mai mare (Tabelul II).

-Dacă incidența cazurilor de angină eritematopultacee și eritematoasă acoperă 71% dintre cazurile de angine, restul de 29% cuprinde 52 cazuri pentru flegmoanele periamigdalene (Tabelul III) și 39 cazuri pentru anginele ulceronecrotice (Tabelul IV).

-Flegmonul periamigdalian afectează cel mai frecvent grupele de vârstă între 10 și 40 ani (Tabelul III)

-În lotul celor 52 cazuri de flegmon periamigdalian, la grupele de vârstă cele mai afectate (10-40 ani) au mai fost remarcate asociat flegmonului următoarele: adenită subangulomandibulară în 3 cazuri, febră de tip septic în 9 cazuri și insuficiență respiratorie acută superioară într-un singur caz.

-În ceea ce privește anginele ulceronecrotice se constată o incidență net mai ridicată pentru grupa de vârstă dintre 10-19 ani (Tabelul IV).

-Esofagitele postcaustice au fost semnalate în 8 cazuri (2 %) interesând persoane între 20 și 80 ani.

-Tumori buco-faringo-laringiene (Tabelul V) au fost semnalate în 48 cazuri (12%): un singur caz la o persoană de sex feminin, restul de 47 fiind bolnavi de sex masculin proveniți din mediul rural; grupa de vârstă cea mai afectată a fost cea cuprinsă între 30 și 60 ani.

DISCUȚII

Disfagia faringoesofagiană, fie simptom principal sau de însoțire, este definită ca o dereglare a transportului principiilor nutritive din faringe în esofagul superior; aceasta dificultate în deglutiție apare în timpul pasajului bolului alimentar și nu este obligatoriu însoțită de durere.

Odinofagia este durerea declansată la deglutiție, ea poate sau nu să afecteze tranzitul alimentar.

Cele mai multe publicații includ în etiopatogenia disfagiilor și pe cele aparute în urma afecțiunilor inflamatorii bucofaringiene.^{3,5,13}

Deglutiția normală necesită un sinergism între reflexul respirator și cel al deglutiției. Reflexul stereotip, după declansarea autonomă a deglutiției se realizează prin participarea nervilor cranieni V, VII, IX, X și XII și are centrul în formațiunea reticulată din bulb. Actul deglutiției necesită coordonarea unei activități complexe a musculaturii faringo-laringiene și esofagiene și implică o activitate musculară complexă cu o succesiune rapidă, realizând integrarea deglutiției, respirației și a vorbirii.

Deglutiției i se descriu trei faze: orală, faringiană și esofagiană. Dintre acestea doar faza orală este supusă controlului voluntar, următoarele două au caracter reflex.^{6,11}

Faza faringiană, reflexă, necesită relaxarea sfincterului faringoesofagian (sfincterul esofagian superior) glota se închide reflex și laringele este ridicat anterior sub baza limbii.

Durata tranzitării bolului alimentar este de 1 secundă pentru faza orală și faringiană și de 8-20 secunde pentru faza esofagiană.

În studiul nostru marea majoritate a cazurilor de disfagie apar pe seama anginelor acute și a complicațiilor acestora (Figura 2). Date recente arată faptul că anginele eritematoase și cele eritematopultacee reprezintă peste 90% a cazurilor de angine.⁹ În statistica noastră însă, anginele eritematoase și cele eritematopultacee realizează doar 71% din totalul de 335 cazuri de angina (Tabelul I).

În figura 3 se observă faptul că o proporție ridicată (de 29%) revine cazurilor de flegmon periamigdalian și anginelor ulceronecrotice, cele mai afectate grupe de vârstă provin din mediul urban și sunt cuprinse între 10 și 50 de ani.

Flegmonul periamigdalian vizează în mod preponderent grupa de vârstă între 10 și 30 de ani (Tabelul III). Angina ulceronecrotică interesează mai cu seama grupa de vârstă între 10 și 20 ani (Tabelul IV).

Cauza disfagiei poate fi însă și o afecțiune foarte rară: o tiroidă ectopică în baza limbii, o apofiza stiloidiană prelungită cu otalgie reflexă sau o candidoză la un bolnav cu SIDA.^{7,9,10,16}

În 1878 Zenker explică apariția diverticulului hipofaringian cu disfagie și regurgitație drept consecință închiderii precoce a sfincterului esofagian superior în timpul deglutiției. Manometric însă nu s-a putut evidenția în cazurile cu diverticul Zenker existența unei tulburări funcționale a sfincterului esofagian superior.⁸

Hemograma în cazul anginelor acute nu permite identificarea originii virale sau bacteriene cu excepția sindromelor mononucleozice sau în anginele ulceronecrotice, acestea putând evoca o leucoză sau agranulocitoză acută. Testul ASLO crește la sfârșitul primei săptămâni de evoluție și atinge punctul maximal la o luna, pentru a scădea apoi progresiv în următoarele 6 luni sau un an.

O altă importantă cauză a disfagiei din specialitatea de ORL este cea a tumorilor faringiene și faringo-laringiene. Dificultăți de diagnostic apar mai cu seama în acele cazuri de cancer hipofaringian ce nu pot fi relevate prin laringoscopie indirectă, formele cu localizare submucoasă nu sunt vizibile nici la endoscopie și se pot evidenția doar pe CT. Există cazuri de tumori maligne faringiene care nici în faze înaintate nu sunt recunoscute drept cauză a disfagiei, acest lucru mai cu seama la bolnavii alcoolici la care coexistă și o candidoză.

Un procentaj cuprins între 60-90 % de tumori oro și hipofaringiene, din cauza simptomatologiei sărace a stadiilor incipiente sunt diagnosticate tardiv abia în stadiul T2 – T4.

În studiul nostru tumorile buco-faringo-laringiene totalizează 48 de cazuri (12%) (Figura 2); cele mai frecvente grupe de vârstă fiind între 30 și 60 ani și aproape în exclusivitate la sexul masculin (Tabelul V). Ca prim simptom apare întotdeauna disfagia de diferite intensități declansarea disfagiei este legată de sechelele radioterapiei cervicale în care apare un deficit complet progresiv al funcției raspantiei aerodigestive, atât prin fibroza musculară cât și prin neuropatia postiradiere. Se bulversează grav motilitatea musculaturii faringiene și laringiene.⁹ Un simptom important este otalgia reflexă prin intermediul nervilor cranieni IX, X. Ea apare în cancerul de oro- și hipofaringe (în special la invadarea sinusului piriform).^{15,17}

După rezecțiile în chirurgia reconstructivă din cancerul cavității bucale și orofaringelui apar frecvent disfagia și falsele rute alimentare. În acest caz leziunile neuromusculare de la nivelul limbii limitează mult mobilitatea și îngreunează formarea bolului alimentar.¹ Ameliorarea disfagiei și a falselor rute alimentare la bolnavii cu rezecții de limbă, planșeu bucal sau mandibulă se poate obține numai prin exerciții de deglutiție și doar în cazuri bine motivate.¹

Alte cauze care provoacă disfagia: rezecții de tumori de baza de craniu cu lezarea nervilor cranieni IX și X, laringectomia parțială supraglotică¹² traheotomia^{12,14}, sonda nazo-gastrică, paralizii recurente după tiroidectomie, iradierea cu osteoradionecroza mandibulei și deschiderea limitată a cavității bucale,^{2,11} afecțiuni ale coloanei cervicale⁴, etc.

CONCLUZII

1. Se admite în mod unanim că marea majoritate a disfagiilor sunt cauzate prin afecțiuni otorinolaringologice.

2. Anginele eritematoase precum și cele eritematopultacee sunt principalele afecțiuni ORL în care se manifestă disfagia.

3. Dacă literatura de specialitate ORL precizează că anginele eritematoase și cele eritematopultacee reprezintă 90 % din totalul anginelor în lotul studiat de noi această categorie de angine realizează doar o proporție de 71 %, cu foarte mare probabilitate diferența se explică prin incidența mai ridicată în lotul nostru a complicațiilor anginelor (flegmoane amigdalene, angine ulceronecrotice, etc.).

4. Unele tumori maligne hipofaringiene chiar în faze înaintate nu pot fi demonstrate drept cauzatoare ale disfagiei prezente. Acest fapt impune măsuri de investigare mai ample din partea specialistului ORL.

5. Disfagia impune specialității ORL o colaborare interdisciplinară minuțioasă cu neurologia, medicina internă, psihiatria, etc pentru elaborarea unui diagnostic pozitiv corect și un tratament adecvat.

BIBLIOGRAFIE

1. AVIV JE, SPITZER J, COHEN M, et al - *Laryngeal adductor reflex and pharyngeal squeeze as predictors of laryngeal penetration and aspiration*, Laryngoscope, 2002, 112:338-341.
2. DRASOVEANU C - *Patologie ORL*, University Press, Tg Mures, 2000.
3. DUBOSE C, GROHER G, MANN G et al - *Pattern of Dysphagia Recovery After Thermal Burn Injury*, Journal of Burn Care & Rehabilitation, 2005, 26:233-237.
4. FUERDERER S, EYSEL-GOSEPATH K, SCHRODER U et al - *Retropharyngeal obstruction in association with osteophytes of the cervical spine*, The Journal of Bone and Joint Surgery, 2004, 86B:837-840.
5. HAGG M, LARSSON B - *Effects of Motor and Sensory Stimulation in Stroke Patients with Long Lasting Dysphagia*, Dysphagia, 2004, 19: 219-230.
6. JAHNKE V - *Globusgefühl und unklare Schluckbeschwerden*, in: Ganz H Schatzle W (Hrsg) HNO Praxis Heute 6. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1986, S47-61.
7. KAWASHIMA K, MOTOHASHI Y, FUJISHIMA I - *Prevalence of Dysphagia Among Community-Dwelling Elderly Individuals as Estimated Using a Questionnaire for Dysphagia Screening*, Dysphagia, 2004, 19:266-271.
8. KENDALL KA, LEONARD RJ - *Videofluoroscopic upper esophageal sphincter function in elderly dysphagic patients*, Laryngoscope, 2002, 112:332-337.
9. LACAU S, GUILY S, PERIE B et al - *Troubles de la deglutition de l'adulte*, EMC (Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 2005, 20 - 801 -B -10.

10. LESLIE P, DRINNAN MJ, FINN P et al. - *Reliability and Validity of Cervical Auscultation: A Controlled Comparison Using Idefluoroscopy*, *Dysphagia*, 2004, 19:231-240.
11. LOGEMANN JA - *Noninvasive approaches to deglutitive aspiration*, *Dysphagia*, 1993, 8:331-333.
12. MONTAGUE ML, DAVIS BC, RIAD E et al - *Conservative Management of a large Postlaryngectomy Neopharyngeal Diverticulum*, *Dysphagia*, 2004, 19(4):256-258.
13. PAPARELLA M, SCHUMRICK D, GLUCKMAN J et al - *Otolaryngology*, vol. III, Third Edition, WB Saunders Company, 1991, 2129-2482.
14. SEIDL RO, NUSSELMÜLLER BUSCH R, ERNST A. - *The influence of tracheotomy tubes on the swallowing frequency in neurogenic dysphagia*, *Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, 2005, 132:484-486.
15. SONIES B, BAUM B - *Evaluation of swallowing pathophysiology*. *Otolaryngol Clin North Am*, 1988, 21:637-648.
16. THUMFART W, POTOTSCHNIG C - *Spezielle Untersuchungstechniken bei Schluckstörungen beim Globuspharyngis*, 2nd Interdisziplinäres Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Schluckstörungen, München, 18-19 Februar 1989.
17. ZENNER HP - *Otorinolaringologie*, Ed Mirton, Timișoara, 2004



Considerente etiologice în hipospadias

H. Gozar¹, Angela Borda², V. Gliga³

Scop: Analiza factorilor de risc incriminați în producerea hipospadiasului.

Material și metodă: Au fost studiate 45 de cazuri de copii cu hipospadias, internați în Clinica de Chirurgie Pediatrică Târgu-Mureș între 1.10.2006 și 1.10.2007. S-au studiat posibilele cauze ale hipospadiasului, grupate în 3 mari categorii: genetice, endocrine, de mediu. De asemenea s-au luat în considerare și afecțiunile asociate. **Rezultate:** Nu s-a constatat prezența acestei malformații în familiile respective, cu excepția unui pacient, care mai avea un frate cu această afecțiune. Nu s-au constatat anomalii cromozomiale asociate sau afecțiuni endocrine ale părinților sau copiilor. În 7 cazuri au existat probleme de fertilitate în cuplu. Mamele, în momentul concepției au avut între 20 și 40 de ani, fiind în afara vârstei considerată de risc. Nu au fost probleme în timpul sarcinilor. S-a constatat însă, că majoritatea (37) proveneau din mediu rural. De asemenea, în cazul a 40 de copii, părinții lucrează în agricultură (având contact cu pesticide, ierbicide, îngrășăminte) sau în activități ce presupun contact cu substanțe chimice. Din lotul examinat, 15 au avut afecțiuni asociate: 12 cu hernie inghinală și/sau retenție testiculară, 2 cu malformații de tract urinar, 1 cu atrezie de esofag.

Concluzii: Etiologia hipospadiasului rămâne necunoscută, fiind probabil multifactorială. S-a constatat totuși că anumite substanțe chimice ar putea fi considerate ca factori de risc în producerea hipospadiasului.

Cuvinte cheie: hipospadias, etiologie, risc

Objective: Analysis of the risk factors for hypospadias

Method: We have studied 45 cases of children with hypospadias hospitalised in Paediatric Surgery Târgu-Mureș, between 1.10.2006 și 1.10.2007. We studied the possible causes of hypospadias, classified in 3 great categories: genetics, endocrine, environment. We also considered the associated affections.

Results: We didn't find hypospadias in the families we have studied, except one patient who had a brother with that malformation. Also we didn't find associations with chromosomal abnormalities or endocrinopathies in those families. In 7 cases we detected fertility problems in the couples. All the mothers were between 20 and 40 years old at the time of conception. There were no problems in the pregnancy. We found that majority (37) were not from urban places. Parents of 40 children have working in agriculture (they had contacts with pesticides) or jobs they had contact with chemicals. From our group, 15 had associated affections: 12 with inguinal hernia, and/or cryptorchidism, 2 with urinary tract malformations, 1 with oesophagus atresia.

Conclusions: The aetiology of hypospadias remains unknown. It is, most probable multifactorial. We found that some chemicals may be considered as risk factors for hypospadias.

Key words: hypospadias, aetiology, risk

Hipospadiasul e o malformație congenitală, caracterizată prin deschiderea meatului uretral pe fața ventrală a penisului, proximal de vârful glandului. Astfel meatul uretral poate fi localizat pe toată lungimea penisului, de la gland la scrot sau chiar la nivelul perineului.

Hipospadiasul este o malformație destul de frecventă, fiind apreciată o incidență de 3 la 1000 de băieți nou-născuți.¹ Clinic, pe lângă faptul că orificiul uretral este situat pe fața ventrală a penisului și e frecvent stenotic, prepuțul e aglomerat dorsal, tegumentul de pe fața ventrală a penisului e subțire și întins. Frecvent întâlnim o incurbare ventrală a penisului, datorită prezenței unei coarde fibroase.

Hipospadiasul se poate asocia cu alte malformații congenitale, mai frecvente fiind hernia inghinală, ectopia testiculară, malformații de tract urinar, digestive, intersexualitate.^{1,5}

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost studiați pacienți internați cu diagnosticul de hipospadias în Clinica Chirurgie Pediatrică din Târgu-Mureș în perioada 1.10.2006 și 1.10.2007. În acest interval de timp am avut 45 de copii, unii cu mai multe internări.

În conformitate cu literatura de specialitate,^{1,4,5} s-au luat în considerare posibilele cauze ale hipospadiasului, care au fost grupate în trei mari categorii: genetice, endocrine, de mediu. În cadrul factorilor genetici am luat în considerare posibila transmitere familială a malformației, prezența de anomalii cromozomiale^{2,4} asociate. Dintre factorii endocriini am studiat prezența de afecțiuni endocrine la părinți⁷, probleme de fertilitate¹⁰, tratamente hormonale¹⁰, contraceptive orale, progesterative³, influența pituitară^{1,4,5}, probleme legate de sarcină.⁵ Ca factori de mediu s-au studiat zona geografică de proveniență,⁵ mediul (urban sau rural), consumul de alcool, tutun, medicamente,¹⁰ starea de sănătate a părinților în momentul concepției^{2,11}, greutatea la naștere a copilului⁴, ocupația părinților^{8,9,13,14}, tipul de

¹Spitalul Clinic Universitar de Urgență Târgu-Mureș

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

³Disciplina Chirurgie pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

alimentatie. De asemenea, s-au luat în considerare afecțiunile asociate.^{4,5}

REZULTATE

Copiii cuprinși în studiu au avut vârste cuprinse între 0 și 13 ani. Nici un tată a unui copil cu hipospadias nu a avut această afecțiune. Unul din copii, mai are un frate cu această malformație. Nu sunt cunoscute anomalii cromozomiale asociate la copii și nici afecțiuni endocrine ale părinților. În 7 cazuri, părinții au recunoscut probleme de fertilitate. Mamele a 20 de pacienți au recunoscut că au luat contraceptive orale. Din cei 45 de copii, 12 au fost concepuți iarna, 9 toamna, 14 primăvara, 10 vara. În 2 cazuri s-au notat probleme legate de sarcină.

Copiii au provenit din 12 județe diferite din Transilvania, Moldova și Oltenia, 8 provenind din mediu urban și 37 din cel rural. În 15 cazuri s-au specificat factori poluanți locali (combinat chimice, zone miniere). Consumul de alcool a fost declarat ocazional în toate cazurile. În 21 de cazuri tatăl este fumător, în 5 cazuri mama este fumătoare. Mamele nu au recunoscut utilizarea de medicații specifice vreunei afecțiuni. În toate cazurile vârsta la concepție a mamei a fost între 20 și 40 de ani (în afara vârstei de risc). Numărul sarcinilor a fost între 1 și 3. În 23 de cazuri greutatea la naștere a copilului a fost sub 3 kg.

În ceea ce privește ocupația, majoritatea (40), lucrează în agricultură (având contact cu pesticide, ierbicide, îngrășăminte) sau în activități ce presupun contact cu substanțe chimice (laborator, vopsitorie, curățătorie, spital). De remarcat că doar 3 părinți ai celor 45 de copii reprezentând lotul examinat au studii superioare.

DISCUȚII

Etiologia hipospadiasului rămâne, în continuare necunoscută. Cauza ultimă a producerii acestei malformații este reprezentată de scăderea stimulării androgenice la nivelul penisului în dezvoltare, ceea ce afectează și dezvoltarea uretrei.¹ Aceasta s-ar datora fie scăderii producției androgenice de către testicule sau placentă, fie scăderii conversiei testosteronului în dihidrotestosteron (de către 5 α -reductază), fie deficitului de receptori androgenici la nivelul penisului.^{1,4,5} Studiile cromozomiale au evidențiat relația hipospadiasului cu unele anomalii cromozomiale: deleții 1q42-44, 4p16-13, 7q34, 11p13, duplicații ale benzilor 2q35-37, 8q12, 16q21-24.⁵ Poate fi asociat cu unele sindroame genetice (50 de sindroame descrise), printre care: Turner, trisomia 22, Cat-eye syndrome, disomia 16.⁵ Aceste studii genetice nu le-am putut confirma. Totuși, nu se descriu anomalii cromozomiale sau afecțiuni endocrine la copiii aflați în studiu. În ce privește prezența acestei anomalii la alți membrii ai familiei^{1,4,5} avem un singur caz, cu 2 frați ai unei familii, având această malformație. Nu se confirmă nici influența pituitară, evocată de unele studii^{1,2}, care susțin că hipospadiasul ar fi mai frecvent la copiii concepuți iarna.

Ne-am axat în special pe factorii de mediu care ar putea cauza această malformație. Nu am găsit rezultate semnificative în ceea ce privește fumatul, consumul de alcool, medicații, afecțiuni asociate ale părinților, vârsta de risc.

În schimb am constatat că 82,22% din pacienți provin din mediu rural. De asemenea 88,88% din pacienți au părinți care lucrează în agricultură și au contact cu pesticide, ierbicide, îngrășăminte sau desfășoară activități ce presupun contact cu substanțe chimice: vopsitorie, curățătorie, mină, fabrică de ciment, laborator, spital. Aceste date au fost descrise în literatură,^{1,2,4,5,8,9,13,14} dar n-au fost semnalate procente atât de mari. De asemenea, în 33,33% din cazuri, părinții descriu prezența unor factori poluanți (combinat chimice, mine) în zonele unde locuiesc. Interesant e și faptul că 93,33% din părinții copiilor examinați, nu au studii superioare, fiind probabil nevoiți să trăiască și să muncească în condiții cu expunere mai mare la factori de risc chimici. De asemenea, acest lucru l-am regăsit în literatură¹¹, dar nu la această amploare.

Greutatea mică la naștere poate fi un factor favorizant.

Studiile dau procente ale anomaliilor asociate foarte diferite.^{1,5} Noi am găsit 15 copii din 45, adică 33,33% cu astfel de afecțiuni, care corespund cu cele descrise în literatură.

CONCLUZII

Cauza hipospadiasului este necunoscută. Au fost trecuți în revistă mai mulți factori de risc, dintre care unii se confirmă în cazul copiilor din lotul nostru, alții nu. Totuși, acțiunea unor substanțe chimice nocive, din perioada de dezvoltare a penisului, pot induce hipospadiasul. Probabil că etiologia acestei malformații e de cele mai multe ori multifactorială.

BIBLIOGRAFIE

1. ASHCRAFT KW, HOLCOMB GW, MURPHY JP - *Pediatric Surgery*, Edition 4, Elsevier Saunders, 2005: 807-830.
2. BIANCA S, INEGNASI C - *Maternal and Paternal Risk Factors for Hypospadias*. Environ Health Prospect. 2005; 113:A296
3. CARMICHAEL SL, SHAW GM, LAURENT C ET AL - *Maternal progesterone intake and risk of hypospadias*. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159:957-962
4. GATTI JM - *Hypospadias, e medicine*, 2007
5. HADIDI AT, AZURY AF - *Hypospadias Surgery*, Springer, 2004
6. HUGHES IA, NORTHSTONE K, GOLDING J - *Reduced birth weight in boys with hypospadias: an index of androgen dysfunction?* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002; 87:F150-F151
7. KIM KS, TORRES CR JR, JUCEL S ET AL - *Induction of hypospadias in a murine model by maternal exposure to synthetic estrogens*. Environ Res. 2004;94:267-275
8. MEYER KJ, REIF JS, VEERAMACHANENI DH ET AL. - *Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern Arkansas*. Environ Health Prospect. 2006; 114:1589-1595
9. NORIEGA NC, OSTBY J, LAMTRIGHT C ET AL. - *Late gestational exposure to the fungicide prochloraz delays the onset of parturition and causes reproductive malformations in male but not female rat offspring*. Biol Reprod 2005; 72:1324-1335

10. PASQUALOTTO FF, LUCAN AM, SOTREIRO BP ET AL – *Effects of medical therapy, alcohol, smoking and endocrine disruptors on male infertility*. Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo, 2004, 59:375-382.
11. PIERIK F H, BURDORF A, DEDDENS JA, ET AL. – *Maternal and paternal risk for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys*. Environ Health Perspect 2004; 112:1570-1576.
12. PORTER MP, FAIZAN MK, GRADY RW, ET AL – *Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends*. Pediatrics, 2005; 115: e495-e499
13. VAN TANGEREN M, NIEUWENHUIJSSEN MJ, GARDINER K, ET AL – *A job exposure matrix for potential endocrine disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias*. Ann Occup Hyg, 2002; 46:465-477
14. VRIJHEID M, ARMSTRONG B, DOLK H, ET AL – *Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals*. Occup Environ Med, 2003; 60:543-550.



Aspecte ale sindromului metabolic în menopauză

Anisie Năsălean, Camelia Gliga

Prevalența sindromului metabolic crește cu menopauza și explică în parte accelerarea bolii cardiovasculare după menopauză. Tranziția de la premenopauză la postmenopauză este asociată cu factori de risc ai sindromului metabolic, incluzând: centralizarea grăsimii corporale, modificarea profilului lipidic spre cel aterogen și a trigliceridelor, reducerea lipoproteinelor cu densitate crescută, creșterea glucozei și insulinei.

Acest studiu arată că posibilele cauze ale dezvoltării insulinorezistenței sunt: deficiența estrogenică, hiperandrogenia și obezitatea centrală.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, menopauza, estrogen, hiperandrogenie, obezitate centrală

The prevalence of the metabolic syndrome increase with menopause and may partially explain the apparent acceleration for cardiovascular disease after menopause. The transition from pre-to postmenopause is associated with the emergence of many features of the metabolic syndrome, including: increase central body fat; a shift toward a more atherogenic lipid profile, with increased low density lipoprotein and triglycerides levels, reduced high density lipoprotein, and increased glucose and insulin levels.

In this study presents that possible causes for the development of insulin resistance are: estrogen deficiency, hyperandrogenemia and central obesity.

Key words: the metabolic syndrome, menopause, estrogen, hiperandrogenia, central obesity

Incidența sindromului metabolic (SM) crește la femei o dată cu menopauza și poate să explice creșterea patologiei cardiovasculare. Trecerea la menopauză se însoțește de apariția mai multor elemente ale sindromului metabolic: centralizarea grăsimii corporale, modificarea profilului lipidic de tip aterogen și a trigliceridelor, creșterea glucozei și a insulinei. Apariția acestor factori de risc este rezultatul direct al scăderii estrogenilor, dar mai ales a existenței hiperandrogeniei sau indirect a consecințelor metabolice ale centralizării grăsimii corporale.¹

Hormonii sexoizi au un puternic efect asupra metabolismului, acumulării și distribuției masei adipoză.

În lucrarea de față ne-am propus să analizăm incidența sindromului metabolic menopauzal (SMM) pe un lot de femei în menopauză naturală în primii cinci ani menopauzali, în corelația acestuia cu principalii hormoni sexuali (estradiol, testosteron) și leptina.

MATERIAL ȘI METODĂ.

Studiul s-a făcut pe un număr de 131 de persoane în menopauză din care s-au selecționat paciente cu obezitate în număr de 78. Am studiat incidența

sindromului metabolic la aceste paciente. Acestea li s-au determinat pe lângă estradiol, testosteron, leptină și glicemia, trigliceride, colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol, fibrinemia, proteina C reactivă, indicele de masă corporală, talia și raportul talie/șold.

S-a analizat incidența sindromului metabolic, corelația acestuia cu estradiolul, testosteronul și leptina serică. Diagnosticul de sindrom metabolic s-a făcut respectând criteriile de includere după NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) modificate după IDF- Federația Internațională de Diabet (International Diabetes Federation, IDF) (Tabelul I).

REZULTATE

Incidența sindromului metabolic (SM) (Figura 1)

Mai mult de jumătate din pacientele obeze prezintă sindrom metabolic.

SM reprezintă o incidență 53%, 95% IC: 42,9-62,5.

La pacientele cu obezitate de gradul I, am întâlnit sindromul metabolic în proporție de 47% din cazuri, aproape la jumătate din ele: 95% IC 28,3%-65,7, la pacientele cu obezitate gr. II incidența sindromului metabolic este crescută de 60%, 95% IC 38,7%-78,9%, iar 91% dintre pacientele cu obezitate de gradul III au prezentat sindromul metabolic.

Corelația dintre SM și E2. Valorile estradiolului seric au fost considerate valori menopauzale sub 60pg/ml.

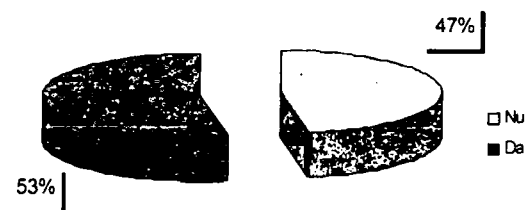


Figura 1. Incidența SM

Cele mai multe paciente ale lotului au prezentat valori ale estradiolului seric sub 20pg/ml, astfel că aceasta a fost luată ca și valoare de referință. Din cele 57 persoane cu sindrom metabolic 23 au și valori crescute de estradiol peste limita de referință de 20 pg/ml.

S-a găsit o corelație pozitivă semnificativă statistic între E2 și incidența SM: $p=0,0078$ (Figura 2).

Corelația între SM și testosteron. Valorile testosteronului seric au fost considerate normale la valori premenopauzale de 0,1-0,9 ng/ml, iar peste

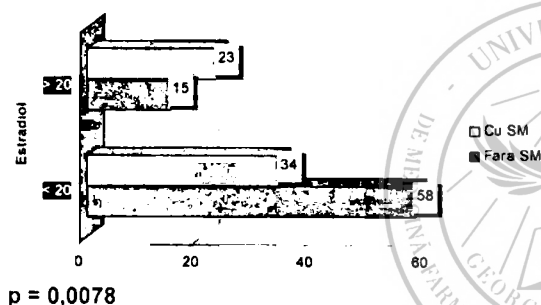


Figura 2 Prezența SM în funcție de nivelele E2

această valoare au fost considerate valori crescute. Majoritatea pacientelor cu sindrom metabolic au prezentat și nivele de testosteron crescute, ceea ce ne duce la recunoașterea faptului că, sindromul metabolic menopauzal este sub influența androgenilor, respectiv a testosteronului.

Rezultatele studiului leagă mai mult incidența SM menopauzal de hiperandrogenie, practic de creșterea testosteronului.

Am constatat o puternică corelație între nivelele serice de testosteron și incidența sindromului metabolic: $p=0,0000$.

Un număr de 48 din cele 57 paciente cu SM prezintă valori crescute ale testosteronului, deci o incidență semnificativ crescută (Figura 3).

Corelația între SM și leptină. Valorile leptinei au fost considerate normale între 4-25ng/ml. Am constatat o corelație pozitivă semnificativă între creșterea valorilor leptinei serice și incidența SM: $p=0,0000$ (Figura 4).

Dintre pacientele cu leptină crescută 70% dintre ele au prezentat și sindrom metabolic.

DISCUȚII

Incidența SM este de 53%, deci mai mult de jumătate din pacientele cu obezitate prezintă SM. SM apare, de obicei, după depășirea masei corporale normale.¹⁴

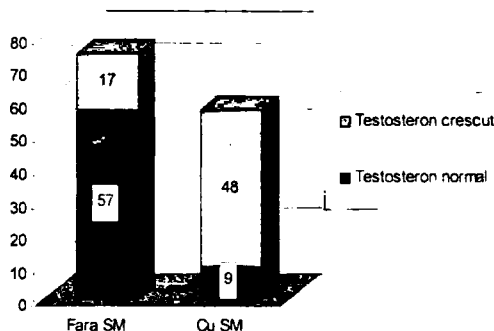


Figura 3. Prezența SM în funcție de nivelele testosteronului

Corelația între SM și indicele de masă corporală (IMC). Incidența SM crește cu creșterea masei grase.^{9,10} Incidența în studiul a fost de 53%, deci mai mult de jumătate din cele 78 paciente cu obezitate prezintă SM. Frecvența cea mai mare a sindromului metabolic am întâlnit-o la pacientele cu obezitate de gradul III (morbida), 95% IC 72,0%-98,9%.

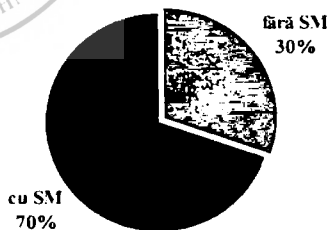


Figura 4. Prezența SM în funcție de nivelele leptinei

Un procent de 91% din pacientele cu obezitate morbidă prezintă SM, aproape toate pacientele cu obezitate de gradul III³, și reprezintă un procent semnificativ. Cu cât masa adiposă este mai mare cu atât incidența SM este mai crescută.

Corelația între SM și E2. Am găsit o corelație pozitivă semnificativă a SMM cu nivelele crescute ale estradiolului (valori de menopauză); $p = 0,0078$. Această creștere, de fapt mică, a estradiolului nu le

conferă acestor paciente protecție față de apariția SM. Pacientele cu SM și estrogeni crescuți sunt în proporție de 23%. Această creștere a estradiolului este legată de creșterea testosteronului și de creșterea aromatizării androgenilor în țesutul adipos.

Corelația între SM și testosteron. Un număr de 48 din cele 57 cu SM prezintă valori crescute ale testosteronului, ce reprezintă un procent de 80%. Am găsit o corelație semnificativă între testosteron valorile serice crescute ale testosteronului și incidența SM: $p = 0,0000$.

Se poate concluziona că hiperandrogenia de menopauză, respectiv creșterea testosteronului, este cea care contribuie la dezvoltarea sindromului metabolic menopauzal.

Se crează un cerc vicios între obezitate, forma centrală (abdominală), hiperandrogenie și rezistența la insulină.⁵

În menopauză când nivelele de estrogeni încep să scadă, nivelele de androgeni sunt crescute în raport cu estrogenii; există deci o hiperandrogenie menopauzală în raport cu estrogenii scăzuți.

Corelația între SM și leptină. Pacientele cu sindrom metabolic cele mai multe s-au selectat dintre cele cu valori crescute ale leptinei; 70% din pacientele cu leptină crescută prezintă sindrom metabolic.

Am constatat o puternică corelație între leptină și prezența sindromului metabolic: $p = 0,0000$. Din cele 57 paciente cu SM, 53 de paciente au valori crescute ale leptinei, reprezentând un procent de 86%.

Sindromul metabolic menopauzal este caracterizat în studiul efectuat prin hiperleptinemie.

Creșterea testosteronului și ai leptinei sunt elemente cheie și verigi esențiale în mecanismele fiziopatologice ale sindromului metabolic.

Leptina a fost propusă de altfel ca mediator sau determinant molecular al riscului cardiovascular.²²

Am constatat că există o puternică corelație între E2, dar în special între testosteron, leptină și sindromul metabolic, rezultate care concordă și cu cele din literatură. Abate Nicola' pe un studiu din 2002 pe 132 paciente obeze arată că există o corelație semnificativă între masa adiposă și testosteron la paciente în menopauză și cu sindrom de insulinorezistență prezent.

Hong Soon Cheol și colaboratorii¹¹ au obținut date similare pe un număr de 124 paciente în premenopauză și postmenopauză, rezultate publicate în 2007, și arată creșterea incidenței sindromului metabolic menopauzal la paciente în postmenopauză atingând un procent de 63%. De asemenea, Havel et al.¹⁰ Foth et al.⁷ într-un studiu pe 120 paciente, publicat în 2001, recunoaște incidența sindromului metabolic în proporție de 67%, și găsește o corelație înaltă cu prezența hiperandrogeniei.

Carr M.C.⁴ într-o publicație din 2003 în SUA estimează sindromul metabolic în rândul populației de vârstă medie de 20-30%, iar a celui menopauzal la 60%.

Tongjian You et al.²¹ într-o publicație din 2004 având la bază un studiu depre femei obeze în

menopauză menționează incidența crescută a sindromului metabolic menopauzal.

Caracteristicile sindromului metabolic menopauzal. Paralel cu modificările anatomice și funcționale de menopauză apar o serie de modificări metabolice, care constituie componentele de bază ale sindromului metabolic menopauzal (SMM) Godsland F.I., Stevenson J.C. (1995) citat de Hudîță¹² găsesc modificări lipoproteice, glucidice și ale coagulării la pacientele aflate în menopauză: creșterea trigliceridelor serice, creșterea LDL-colesterolului, scăderea HDL-colesterolului, creșterea insulinei, situație agravată de scăderea nivelurilor estrogenilor, asociată cu creșterea ponderală, creșterea acidului uric, fibrinogenului, creșterea inhibitorului plasminogenului-1, modificări ce se asociază cu creșterea adipozității centrale, situație asemănătoare celei masculine. Aceste modificări favorizează apariția aterosclerozei, diabetului zaharat, HTA și se încadrează în componentele sindromului metabolic descris de Reven în 1988 sub termenul de sindrom X metabolic.^{16,17} În 1998, grupul de experți OMS au propus criterii clinice pentru acest sindrom, iar în anul 2001 NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) definește sindromul metabolic (SM) prin existența a trei din cinci parametri clinici simpli: circumferința abdominală crescută, HDL-colesterol scăzut, trigliceride crescute, HTA, glicemie crescută,^{16,17} obezitatea nu a fost considerată criteriu obligatoriu.^{13,15} Federația Internațională de Diabet (International Diabetes Federation, IDF) în 2005 a înlocuit criteriile OMS cu unele similare ATP III, iar obezitatea abdominală devine criteriu obligatoriu.¹⁴

În tabelul 1 sunt arătate criteriile de includere în sindromul metabolic după NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) și modificat după IDF (International Diabetes Federation).

Apariția întregului cortegiu de manifestări clinice asociate menopauzei sunt pe de o parte determinate de modificările apărute în producția și metabolismul hormonilor sexuali și pe de altă parte de schimbările petrecute în metabolismul lipidic și glucidic. Schimbările metabolice și efectele acestora au drept urmare creșterea riscului cardiovascular, dezvoltarea plăcilor ateromatoase, ischemiei cardiace, accidentelor vasculare, a bolii vasculare periferice și accidentelor tromboembolice.^{17,18}

Se știe că estrogenii endogeni sunt protectori cardiovasculari. Premenopauzal femeile sunt protejate față de bărbații de aceeași vârstă de evenimente vasculare, datorită estrogenilor endogeni. Caracteristica importantă a femeii în anii de menopauză este legată de pierderea acestei protecții.

Ca o primă manifestare a metabolismului lipidic poate fi observată în ceea ce privește dispoziția țesutului adipos la nivelul organismului, modificarea tipului de distribuție a masei grase de la cel periferic spre cel central sau să accentueze acest tip de topografie la persoane cu acest tip preexistent constituind un factor de risc suplimentar cardiovascular.

Tabelul 1. Criterii de includere în SM

Obezitate centrală caracterizată prin: Circumferința abdominală crescută	≥80 cm la femei ≥94 cm la bărbați
Plus 2 din criterii: Trigliceride crescute HDL-colesterol scăzut	≥150 mg/dl <50mg/dl la femei <40mg/dl la bărbați
TA crescută	≥130mmHg TA sistolică ≥85mmHg TA diastolică sau tratament medicamentos antihipertensiv
Glicemie a jeun crescută ≥100mg/dl sau tratament medicamentos hipoglicemiant	

Sindromul metabolic menopauzal desemnează o serie de modificări ce promovează ateroscleroza și riscul de apariție al evenimentelor cardiovasculare.

Prevalența crescută cu menopauza poate explica parțial apariția accelerată a bolii cardiovasculare (BCV) după menopauză.^{2,19}

Scăderea până la dispariție a secreției estrogenice ovariene are consecințe majore care contribuie la riscurile metabolice crescute ale femeilor în menopauză, și anume:

- modificarea profilului lipidelor și lipoproteinelor circulante - creșterea colesterolului total, al LDL, LP(a), care favorizează depunerea colesterolului în pereții arteriali; HDL oferă protecție față de afecțiunile coronariene.^{16,18}

- stimularea oxidării lipoproteinelor - oxidarea provoacă transformarea macrofagelor în celule spumoase a căror rol în ateroscleroză este bine cunoscut; normal estrogenii au acțiune antioxidantă asupra LP (lipoproteinelor).

- dispariția efectului antisclerotic direct asupra vaselor - prezența receptorilor la steroizii sexuali în endoteliul arterial și musculatura netedă a mediei par să fie suportul acțiunii directe vasculare a estrogenilor. Scăderea lor determină reducerea secreției oxidului nitric.

Aceste modificări ale acțiunii directe vasculare a steroizilor sexuali, în speță estrogenii, explică patogenia modificărilor cardiovasculare ce duc în final la ateroscleroză.

- influența negativă asupra proceselor de coagulare - steroizii sexuali au rol asupra mecanismelor de coagulare, fibrinolizei și asupra endoteliului vascular. Scăderea lor provoacă tulburări în acest sens: efect nefavorabil asupra tensiunii arteriale (TA)-scăderea estrogenilor duce la scăderea distensibilității arteriale la care se adaugă accelerarea fenomenelor de ateroscleroză prin modificările descrise anterior;

- efecte nefavorabile cardiace directe - estrogenii determină o creștere a umplerii diastolice a ventriculului stâng și a volumului-bătăie, efect inotrop pozitiv, care se pierde în menopauză, accelerând modificările de complianță cardiacă specifică vârstei;

- efect asupra metabolismului glucozei și insulinei circulante. Studii recente sugerează existența unei

interrelații între rezistența la insulină și steroizii sexuali.

- modificarea tipului de adipozitate corporală. Scăderea estrogenilor determină rezistența crescută la insulină și un profil android al distribuției lipidice.

Creșterea progresivă a rezistenței la insulină poate rezulta din declinul estrogenilor, care mediază sensibilitatea la insulină, ale hiperandrogeniei menopauzale și aconsecințelor metabolice date de redistribuirea masei grase spre tipul central.

Cele mai comune trăsături ale SMM sunt, prevalența înaltă, mai mare de 50%, morbiditatea și mortalitatea prin boli cardiovasculare crescută, creșterea riscului de diabet de 3-6 ori, a creșterii incidenței hipertensiunii arteriale, a accidentelor acute cardiovasculare și cerebrale.

Cunoașterea modificărilor metabolismului lipidic în menopauză, determinată de modificările survenite în producția și metabolismul hormonilor sexuali, este importantă pentru medicul de orice specialitate căruia i se adresează aceste paciente.

În ultimul timp o serie de studii relatează relația directă dintre hiperandrogenia de menopauză, în speță creșterea testosteronului și apariția SMM.

Se pare că hiperandrogenia este cea care modifică topografia adipoasă spre tipul central contribuind astfel la insulinorezistență.

Se poate spune că insulina este un factor ce intermediază relația dintre obezitate și sindromul metabolic.²³

Excesul de testosteron în raport cu estradiolul scăzut determină creșterea expresivității la nivel de receptor. Creșterea testosteronului este factor predictiv de risc cardiovascular și de apariție a sindromului metabolic menopauzal.

În menopauză scăderea androgenilor nu este așa de precipitată ca a estrogenilor, aceștia scad mai lent în primii ani, așa că apare o hiperandrogenie relativă în raport cu estrogenii.

În studiul de față cele mai multe paciente cu SMM aveau valori crescute ale testosteronului peste valorile premenopauzale.

Ca o consecință a acestora se poate adăuga la componentele sindromului metabolic menopauzal [6], hiperandrogenia (creșterea testosteronului).

Hiperandrogenia am găsit-o legată și de creșterea valorilor leptinei.

Întrucât aceste elemente le-am găsit la aproape toate pacientele cu SMM se poate spune că hiperandrogenia și hiperleptinemia sunt componente de bază ale SMM. Altfel spus, hiperandrogenia și hiperleptinemia sunt factori de risc majori în complicațiile cardiovasculare postmenopauzale.⁸ Având în vedere creșterea valorilor leptinei și testosteronului, acestea ar putea fi incluse în criteriile de diagnostic ale SMM. Menopauza devine astfel un factor de risc pentru dezvoltarea sindromului metabolic.

În SUA prezența SM este estimată la 20-30% la populația de vârstă mijlocie. Menopauza asociază cu până la 60% creșterea SM.

În studiul de față s-a găsit o incidență de 53% a SMM, cifră care concordă și cu datele din literatură.⁴

Importanța SMM constă în recunoașterea lui și tratamentul factorilor de risc.

Tratamentul acestor paciente trebuie făcut agresiv. Modificarea stilului de viață, în sensul reducerii greutății corporale progresiv cu 5-10% în 6-12 luni este foarte eficientă în combaterea adipozității viscerale și a rezistenței la insulină.

Ameliorarea dietei și combaterii sedentarismului, reprezintă de asemenea elemente primordiale care stau la baza abordării terapeutice a sindromului metabolic.²⁵

Pe de altă parte fiecare element constitutiv major: HTA, dislipidemia, diabetul zaharat și obezitatea, poate determina un factor de risc cardiovascular crescut și ar trebui fiecare abordat separat.

Toate studiile se referă în principal la tratamentul consecințelor metabolice a creșterii testosteronului.

Lărgirea studiilor în sensul reducerii nivelelor de testosteron la aceste paciente ar putea aduce beneficii în tratamentul SMM.

Studierea acestuia în corelație cu ceilalți androgeni slabi, androstendion, dehidroandrostendion, ar putea îmbunătăți cunoștiințele legate de verigile fiziopatologice ale sindromul metabolic menopauzal.

Până nu de mult terapia de substituție hormonală era o opțiune în tratamentul sindromului metabolic menopauzal, mergând pe ideea că estrogenii sunt scăzuți în menopauză. Acestor paciente li se interzice terapia de substituție hormonală datorită riscului crescut de accidente acute cardiovasculare, respectiv de tromboembolism, mobilizării plăcii de aterom, contraindicații care sunt rezultate în urma celor mai multe studii, în special studiul WHI (Women's Health Initiative).¹²

Rezultatele studiului de față au arătat că balanța estrogeni-androgeni în favoarea androgenilor joacă un rol foarte important în determinismul SMM, altfel spus creșterea testosteronului joacă rolul cel mai important în determinismul SMM și care induce apoi un înalt grad de rezistență la leptină, ambele fiind în interdependență.

CONCLUZII

1. Incidența sindromului metabolic menopauzal a fost de 53% în studiul efectuat, incidență care concordă

cu cele mai multe date din literatură.

2. Am găsit o corelație semnificativ pozitivă între valorile crescute ale testosteronului și incidența sindromului metabolic: $p = 0,0000$.

3. Testosteronul este crescut peste limita valorilor premenopauzale în proporție de 80% la pacientele cu sindrom metabolic.

4. Am constatat o puternică corelație între leptina crescută și prezența sindromului metabolic: $p = 0,0000$.

5. Leptina este crescută la un procent de 86% din pacientele cu SM.

6. Dintre pacientele cu leptină crescută, 70% prezintă sindrom metabolic.

7. Creșterea testosteronului și leptinei la pacientele cu dispoziție androidă a adipozității ar putea constitui verigile cheie în mecanismele fiziopatologice implicate în rezistența la insulină.

Sindromul metabolic menopauzal duce la recunoașterea pacienților cu un grad înalt de risc pentru evenimente cardiovasculare.

Studierea incidenței sindromului metabolic în corelație cu ceilalți androgeni ar putea îmbunătăți cunoștiințele legate de verigile fiziopatologice ale sindromul metabolic menopauzal și terapia acestuia.

Tratamentul acestor paciente trebuie făcut agresiv și include schimbarea stilului de viață în sensul scăderii ponderale, modificării dietei și combaterii sedentarismului, plus tratamentul fiecărui element constitutiv în parte.

BIBLIOGRAFIE

1. ABATE NICOLA – *Sex steroid hormones, upper body obesity and insulin resistance*, JCEM, 2002, 87:4522- 4527.
2. BURNOL AF – *Mecanismes moleculaires de l'action de l'insuline*. *Medicine Clinique*, Endocrinologie & Diabete, 2005, dec:4-10.
3. CAMPBELL IAN W, HASLAM DAVID W – *Obesity. Your questions answered*, Ed Churchill Livingstone, 2005, 155.
4. CARR MC – *The emergence of the metabolic syndrome with menopause*, J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88:2434-2411.
5. DESPRÉS JP, PASCOT A, LEMIEUX I – *Facteurs de risque associés à l'obésité: le point de vue du métabolicien*. *Annales d' Endocrinologie, Obésité et génétique*, 2000, Supl 6, Vol. 61, 31-36.
6. DUNCEA ILEANA, BLENDEA MIHAELA CARMEN – *Obezitatea - Corelații endocrinometabolice*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1999, 9-51,151-169.
7. FOTH D, ROMER TH – *Postmenopausal hyperandrogenemia (Android obesity, Insulin Resistance, Diabetes Mellitus and Therapeutic consequences)*, Menopause&Andropause, 2001, 159
8. GAEDE P et al – *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*, N Engl J Med, 2003, 348:383-393
9. GENUTH S, ALBERTI KG et al – *Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus*, Diabetic Care, 2003, 26:3160-3167.
10. HAVEL PJ – *Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanism regulating leptin production and energy balance*, Proc Nutr Soc, 2000, 59: 359-371.
11. HONG SOON CHEOL, YOO SANG WOOK et al – *Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women*, The Journal of The North American Menopause Society, sept-oct, 2007, 17-27.

12. HUDIȚĂ DECEBAL, RUSSU MANUELA CRISTINA, NASTASIA ȘERBAN – *Terapia de substituție hormonală la menopauză. Realități și controverse*, Ed Agerpress Typo, 2003, 17-247.
13. IONESCU-TĂRGOVIȘTE C, APETREI E, GUJA C – *Sindromul insulinorezistenței (sindromul dismetabolic)*, Ed Academiei Române, 2004, 727-774.
14. MUȘTEANU PETRICA, PAUN DIANA, DUMITRACHE CONSTANTIN – *Obezitatea*, Asociația de Endocrinologie Clinică din România, Institutul de Endocrinologie CI Parhon, 2005, 2-17.
15. PARIKKA PI et al – *Prevalence of the metabolic syndrome and its components*, Diabetes Care, 2004, 27:2135-2140.
16. SAELY CH, KOCH L, SCHMID F et al – *Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography*, Diabetes Care, 2006, 29:901-907.
17. SCHEEN AJ, LUYCKX FH – *Les critères de l'insulinoreistance en clinique*, Medicine Clinique Endocrinologie & Diabete, 2005, 19-26.
18. SHARMA AM – *Addipose tissue: a mediator of cardiovascular risk*, International Journal of Obesity, 2002, suppl. 4:55-57.
19. SHEPHERD PR, KAHN BB – *Mechanisms of Disease: Glucose Transporters and Insulin Action - Implications for Insulin Resistance and Diabetes Mellitus*, The New England Journal of Medicine, 1999, 341:248-257.
20. ȘIMU DANA și colab – *Tulburări de nutriție și comportament alimentar*, Diabetul zaharat, Nutriția, Bolile metabolice, Ed Național, 1999, 508-512, 531-532.
21. TONGJIAN YOU, ALICE S, RYAN AND BARBARA J NICKLAS – *The metabolic syndrome in postmenopausal women: relationship to body composition, visceral fat and inflammation*. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89:5517-5522.
22. WOLK ROBERT, BERGER PETER, LENNON RYAN J et al – *Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis*, Journal of the American College of Cardiology, 2004, 44:1819-1824.



Endoureterotomia în tratamentul megaureterului obstructiv congenital (MOC) la adult: experiență personală

R.Boja, L.Vass, O.Golea, V.Oșan, D.Nicolescu

Autorii prezintă o experiență personală în premieră la noi în țară, în tratamentul megaureterului congenital obstructiv la adult, prin endoureterotomie.

Am urmărit în total 2 pacienți. La 2 octombrie 2002 am operat o pacientă de 19 ani, cu MOC pe rinichi unic congenital stg. Diagnosticul de MOC s-a stabilit pe baza anamnezei și examenului clinic, ecografie și urografie. Endoureterotomia în porțiunea submucoasă și intramurală a ureterului terminal s-a efectuat retrograd, după cateterismul ureterului cu un ghid semirigid, trecut până în bazinet. Incizia s-a efectuat la rece, cu un endoureterotom Nicolescu în cadranul antero-intern, folosind ghidul drept tutor, pe care s-a montat în final un stent ureteral pentru 6 săptămâni. Am urmărit pacienta postoperator la 3 luni și anual 3 ani succesiv (în total 35 luni). Cealaltă pacientă, de 30 de ani a avut tot o evoluție favorabilă, dar o perioadă mult mai scurtă de urmărire postoperatorie, intervenția fiind efectuată numai în urmă cu 2 ani.

Postoperator pacienta a devenit asimptomatică și s-a observat o ameliorare evidentă ecografică și radiologică. Ex. urină și uroculturile au fost sterile postoperator.

Concluzii: Endoureterotomia, MOC la adult este o intervenție simplă și minim invazivă. Intervenția poate fi considerată drept maniera de abord inițial a acestei afecțiuni congenitale. Este necesară o urmărire de lungă durată pentru a putea lua în considerare un rezultat eficient și de durată.

Cuvinte cheie: MOC (megaureter obstructiv); endoureterotomie

We present a personal experiences for the first time in our country, in the treatment of obstructive congenital megaureter in adults by endoureterotomy.

We followed-up 2 patients. In 2 october 2002 we performed an operation in a 19 years old female patient of, on the left congenital single kidney. The obstructive congenital megaureter diagnostic was established based on anamnesis and clinical examinations (ultrasonography and intravenous urography). The endoureterotomy in the submucous and intramural portion of the ureter was performed retrograde. The incision was performed cold, after the catheterization of the ureter with a semirigid guide expanded to the kidney pelvis. The incision was performed with a Nicolescu endoureterotom in the antero-intern quadrant, using the guide as tutor, on which finally an ureteral pigtail stent was introduced for 6 weeks. The follow-up lasted 35 months (3 month postoperative and yearly, 3 consecutive years).

The other patient of 30 years old, had a favorable evolution too, but with a shorter follow-up, as the operation was performed only 2 years ago.

Postoperative the patients became asymptomatic and an evident change was observed by ultrasonography and X-ray investigations. The postoperative urinalysis was normal and urine culture was sterile.

Conclusions: Endoureterotomy in adult patients is a simple intervention and minimally invasive. The intervention could be considered as an initial procedure of this congenital affection. A long term follow-up is necessary to take into consideration an efficient long-term result.

Key words: COM (congenital obstructive megaureter); endoureterotomy

Megaureterul primar obstructiv nu are simptome caracteristice. Investigațiile urologice efectuate metodic duc la descoperirea anomaliei. Urografia și cistourografia micțională, dar și ureterocistografia de umplere și micțională sunt absolut indispensabile pentru un diagnostic complet și/sau, pentru diagnosticul diferențial al formei de megaureter. Pe de altă parte, la ureterocistoscopie se pot evidenția orificii ureterale vicioase situate, alteori aspectul lor poate trezi suspiciunea unui reflux vezico-ureteral. Explorările urodinamice sunt de asemenea valoroase, putând depista existența unor eventuale cauze neurologice, responsabile de apariția dilatației.

I. Pacienta Sz.I. de 19 ani este internată în Clinica de Urologie Târgu-Mureș în septembrie 2002 pentru jenă lombară stâng cu caracter intermitent. Senzațiile dureroase nu au apărut o cauză.

Investigațiile de laborator arată funcția renală globală normală. Examenul de urină nu a evidențiat elemente patologice, iar urocultura a fost sterilă.

Imagistica: ecografia evidențiază hidronefroza stângă grad II și absența rinichiului congener în regiunea lombară dreaptă. Urografia intravenoasă (UIV) evidențiază hidronefroza stângă grad II și o dilatare a ureterului stâng, în segmentul pelvin (Figura 1). Rinichiul drept mut urografic sau absent congenital.

Ureterocistografia retrogradă și micțională evidențiază absența refluxului vezico-ureteral. La ureterocistoscopie se remarcă absența OUD și asimetrie



Figura 1. UIV preoperator. Megaureter segmentar stg pe rinichi unic congenital



Figura 2. RRV postoperator cu stent ureteral stg

trigonală, cu absența hemitrigonului drept OUS ortotop, în fantă.

Pe baza investigațiilor clinice, de laborator și imagistice se stabilește diagnosticul pozitiv: Rinichi stâng unic congenital. Megaureter segmentar congenital stg obstructiv. Negăsindu-se o cauză anume a dilatației segmentare a ureterului pelvin se stabilește diagnosticul de megaureter primar obstructiv stâng.

II. Pacienta Sz.A.A. de 30 de ani se internează în clinică pentru repetate infecții urinare, de peste 10 ani și pentru jenă lombară dreaptă. Nu are antecedente personale urologice.

Investigațiile de laborator evidențiază funcție renală globală normală, ex. urină: leucociturie, urocultura este infectată cu *Proteus* peste 1.000.000 germeni/ml urină.

Imagistica: ecografia evidențiază un rinichi stg. de aspect normal, de partea dr. o dilatare ușoară a sistemului pielocaliceal (grad I). Urografic rinichiul și ureterul stg. sunt normale, iar de partea dr. se evidențiază pe lângă o ușoară dilatare a sistemului pielocaliceal și o hipotonie ureterală, dilatarea segmentului pelvin al ureterului.

Uretrocistografia retrogradă și micțională evidențiază absența refluxului vezico-ureteral. Uretrocistoscopic, aspect endoscopic normal al uretrei și vezicii. OU drept punctiform, mai dificil de identificat.

Pe baza investigațiilor clinice, de laborator și imagistice se stabilește diagnosticul: megaureter obstructiv congenital al segmentului pelvin al ureterului dr. La fel ca și în primul caz este vorba despre un megaureter primar obstructiv.

Obiectivul tratamentului în megaureterul obstructiv constă în asigurarea unei scurgeri libere și eficiente a urinei din ureter spre vezică. Am practicat în ambele cazuri endoureterotomie. Condiția abordului endoscopic este identificarea orificiului ureteral și trecerea unui ghid în amonte de obicei până în rinichi.

În primul caz am practicat o endoureterotomie la rece cu endopielotoamele Nicolescu (firma Storz). După evaluarea vezicii și localizarea OUS, ghidul a fost avansat până în rinichi, fără nici un obstacol. Am incizat apoi succesiv, cu endoureterotoamele Nicolescu de 8,12,14 Ch, retrograd, la rece, la ora 12, porțiunea submucoasă și intramurală a ureterului terminal⁴. Folosind apoi ghidul am montat un stent ureteral 8 Ch pentru 6 săptămâni (Figura 2). Pacienta a fost urmărită la 3 luni în primul an (Figura 3) și anual timp de 3 ani, în total 41 de luni. În această perioadă a avut o sarcină pe care a dus-o la termen, născând fără probleme o fetiță sănătoasă. La 2 ani postoperator urografia relevă rezultatul postoperator bun (Figura 4). După 3 ani urografia arată o ameliorare a ureterului, față de UIV după 2 ani (Figura 5). În prezent pacienta este asimptomatică, cu uroculturi sterile.



Figura 3. UIV la 3 luni postoperator



Figura 4. UIV la 2 ani de la endoureterotomia stângă



Figura 5. UIV la 3 ani de la endoureterotomia stângă

În cel de al 2-lea caz am practicat o endoureterotomie la cald în septembrie 2005, folosind ureterorezectoscopul și o ansă tip Colins pentru ureteroscop. După introducerea ghidului prin OUD am dilatat OUD până la 14 Ch. Am introdus ureterorezectoscopul și am incizat la ora 6 porțiunea submucoasă și intramurală a ureterului terminal.^{4,5,6} Am efectuat o hemostază țintită cât mai parcimonioasă, după care am introdus pe ghidul prealabil montat un stent 8 Ch, pentru 6 săptămâni.

Evoluția postoperatorie a fost foarte bună la ambele paciente, cu externare după 6 zile, la limpezirea urinelor și respectiv 4 zile, la cea de a 2-a pacientă. Ambele au fost asimptomatice. Stentul a fost suprimat după 6 săptămâni la fiecare din cele 2 paciente. Tratamentul antibiotic postoperator a fost continuat cu chimioterapie pe toată perioada menținerii stentului. Urocultura s-a sterilizat la cea de a 2-a pacientă după 3

luni postoperator, ambele paciente fiind asimptomatice la toate controalele efectuate.

DISCUȚII

Embriogeneza megaureterului primar obstructiv este nesigură, un lucru este clar, că nu este vorba despre o stenoză la nivelul porțiunii terminale a ureterului patologic, aceasta putând fi fără probleme cateterizat, de obicei cu un ghid, sau cu o sondă ureterală.

În absența unei stenoze, "obstrucția" este urmarea unei insuficiențe de transmitere a undelor peristaltice prin segmentul ureteral distal care nu este dilatat și, se deschide normal în vezică. De obicei, funcția renală este normală, iar aspectul urografic este de bună calitate.^{1,7,8} Au fost observate însă unde peristaltice retrograde, care transmit o presiune anormală retrogradă în rinichi și care sunt cauza hidronefrozei consecutive.

Studii cinescopice și fluoroscopice arată existența unui peristaltism întrerupt, cu insuficiență în porțiunea distală și chiar recurgitarea cistoidului în porțiunea distală, spre ureterul proximal, atunci când acesta ajunge în porțiunea segmentului ureteral terminal dilatat, simulând un peristaltism retrograd. Numai o mică porțiune a cistoidului trece prin segmentul ureteral distal, nedilatat în vezică (aspect de "yo-yo efect").^{1,8} Cateterismul retrograd al segmentului distal nedilatat al ureterului se efectuează de obicei ușor, fără probleme, fiind imposibil de demonstrat existența unui obstacol anatomic.^{1,3,8}

S-au efectuat numeroase studii asupra segmentului nedilatat al ureterului, de către numeroși autori. Acestea au demonstrat o creștere a fibrelor circulare.⁸ S-a demonstrat de asemenea o creștere a cantității de collagen și fibre elastice la nivelul segmentului nedilatat și a adventiciei (Gregoir 1969, McKinnon 1970). De asemenea Hanna⁹ descrie o creștere a collagenului și printre celulele musculare individuale precum și hipertrofia și hiperplazia musculară la nivelul segmentului nedilatat.⁹ Hanna arată că segmentul ureteral nedilatat este un segment adinamic, iar Cussen că în megaureterul obstructiv există o hipertrofie și o hiperplazie musculară care nu poate fi descoperită în megaureterul de reflux.¹⁰

Numeroase uretere largi conțin o musculatură adecvată, care este capabilă să se contracte, cu tot diametrul larg al ureterului. Există însă unele megauretere obstructive care au modificări structurale severe, reunite sub termenul de displazie. Ele au o motilitate slabă sau chiar absentă. Con tracția celulei musculare este un proces complex. Celulele musculare ale ureterului displazic sunt lipsite mai ales de elementele necesare pentru propagarea impulsului și pentru contracția musculară. Anomaliile musculare nu pot fi corectate, dar deficiența în propulsarea cistoidilor poate fi îmbunătățită prin reducerea lumenului ureteral.^{1,8,9} Ureterele cu musculatură compromisă sunt din punct de vedere morfologic în faza suferinței finale și drenează de obicei rinichi displazici care nu-și mai revin după chirurgia reconstructivă.^{11,12}

Când diagnosticul megaureterului obstructiv se face timpuriu, sau dacă leziunile displazice nu sunt într-o fază avansată, tratamentul chirurgical: rezecție, modelare și reimplantare, sau incizia endoscopică a peretelui ureteral în segmentul nedilatată, la nivelul marginii antimezenterice sunt urmate de o revenire la normal a lumenului ureterului, cu un excelent prognostic.^{4,5,6,13} De altfel, pe drept cuvânt se poate spune despre megaureterul primar obstructiv că este "obstruat" doar în sensul că drenajul ureteral este inadecvat.

CONCLUZII

Endoureterotomia MOC la adult este o intervenție endoscopică simplă și minim invazivă.

Endoureterotomia este abordul inițial al acestei anomalii congenitale, cu condiția trecerii ghidului prin orificiul ureteral, până în ureterul proximal, sau rinichi.

Este necesară o urmărire îndelungată pentru a considera rezultatul eficient și de durată.

Datele din literatură sunt limitate, cel puțin până la ora actuală, dar consideră endoureterotomia în MOC o metodă terapeutică eficientă, dacă diagnosticul este corect, iar tehnica operatorie ireproșabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. BAPAT S, BAPAT M, KIRPEKAR D - *Endoureterotomy for congenital primary obstructive megaureter: preliminary report*, J Endourol, 2000,14(3):263-267.
2. BIVANI CS, POWELL CS - *Congenital megaureter in adults: endoscopic management with holmium: YAG laser - preliminary experience*, J Endourol, 2001, 15(8):797-799.
3. BOJA R - *Chirurgia percutanată reno-ureterală*, Ed. Leda și Muntenia - Constanța, 2000, 332-334.
4. Campbell's Urology - Ed. WB Saunders Company, 1979, 1369.
5. CUSSEN LJ - *The morphology of congenital dilatation of the ureter intrinsic ureteral lesions*, Anst Nz Surg, 1971,41,2:185.
6. HANNA MK - *Megaureter. Urological Surgery in Neonates and Young Infants*, Ed Lowell R King WB Saunders Co, 1988, 160-203.
7. HANNA MK, WYATT JK - *Primary obstructive-megaureter in adults*, J Urol., 1975, 113-328.
8. HENDREN WH - *Commentary: surgery of megaureter*, in Wittehend R, Leiter E - *Current operative urology*, Philadelphia, Harper and Row, 1984, 473.
9. HENDREN WH - *Operative repair of megaureter in children*, J Urol, 1969, 101-491
10. PROCA E - *Tratat de patologie chirurgicală*, Vol.VIII/I, Ed Med Buc, 1984, 416.
11. SINESCU I - *Urology*, Ed Almatea, Buc, 1998, 96.
12. TANAGHO EA, MC ANINCH JW - *Smith's General urology*, Ed Lange Medical Books fifteenth edition, 1995, 638.
13. TANAGHO EA, PUGH RC - *The anatomy and function of ureterovesical junction*, Br J urol, 1963, 35-151.



Acnea fulminantă indusă de isotretinoin-caz clinic

G.L. Fekete¹, Júlia Edit Fekete²

Acnea fulminantă este o formă rară și severă de acnee chistică asociată cu simptome sistemice, afectând mai ales adolescenți caucazieni. Răspunsul la tratamentele uzuale antiacneice este săracă. Patogenia bolii nu este elucidată, au fost incriminate reacții imunologice dar și reacții la tratamentul cu isotretinoin. Prezentăm cazul unui adolescent cu semnele clinice ale bolii la trei săptămâni după începerea tratamentului cu isotretinoin pentru o acnee chistică severă. Totodată trecem în revistă literatura de specialitate cu privire la această boală enigmatică.

Cuvinte cheie: acnea fulminans, isotretinoin

Acne fulminans is a rare and severe form of cystic acne primarily affecting caucasian adolescent males, associated with systemic features. Response to traditional acne therapies is poor. The pathogenesis of the disease is unclear, there were involved immunologic features (vasculitis) and isotretinoin therapy as a possible provoking factor. We present a case of an adolescent who developed the symptoms of the disease at three weeks after starting a treatment with isotretinoin for a severe cystic acne. Also we report a brief review of the literature regarding this enigmatic disorder.

Key words: acne fulminans, isotretinoin

Acnea este un proces inflamator ce interesează foliculul pilo-sebaceu și care se dezvoltă de obicei pe un teren seboreic, apărând mai ales la tineri între 14 și 19 ani. În parctica dermatologică noțiunea de acnee a fost mult lărgită, fiind incluse și alte reacții inflamatorii foliculare, cu aspect clinic asemănător. Pe lângă acneea polimorfă s-au inclus în capitolul acneei și reacțiile chimice și medicamentoase acneiforme precum și alte afecțiuni cu aspect acneiform ca acneea cheloidiană, necrotică, conglobată, rozacee etc. Acneea fulminantă este o formă clinică rară, severă, de cauză necunoscută (imunologică?) sau indusă de tratamentul cu isotretinoin, ce apare exclusiv la băieți tineri suferind de o formă severă de acnee chistică sau polimorfă.

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unui băiat în vârstă de 14 ani, care a prezentat o formă severă de acnee nodulo chistică. Pe lângă tratamentul local a fost indicat și un tratament cu isotretinoin în doză corespunzătoare. După trei săptămâni de tratament pacientul prezintă brusc febră 38,5 C°, dureri musculare intense în zona coapselor, poliartralgie în special la nivelul articulației manubrio-sternale. Cutanat prezintă un aspect polimorf inflamator cu pustulizări, chiste, nodozități dureroase pe zonele feței, sternal și zona spatelui. În unele locuri pustulele abcedează formând veritabile ulcerații (Figura 1,2).



Figura 1. Aspecte clinice la debut



Figura 2. Aspecte clinice la debut

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, Clinica Dermatologie

²Centrul de Sănătate Publică Târgu Mureș

Adresa de corespondență: Sef lucrări Fekete Gy. László 540136 Târgu Mureș Clinica Dermatologie str. Gh Doja 12 Tel. 0265264025, e-mail: dermafek@yahoo.com

Diagnosticul s-a pus pe baza examenului clinic dermatologic, a semnelor clinice generale susținute și de biopsia cutanată efectuată, ce a arătat un infiltrat inflamator predominant limfocitar cu zone de necroză perifoliculară. (Figura 3,4)



Figura 3. Infiltrat perifolicular predominant limfocitar. Col H-E. 10x

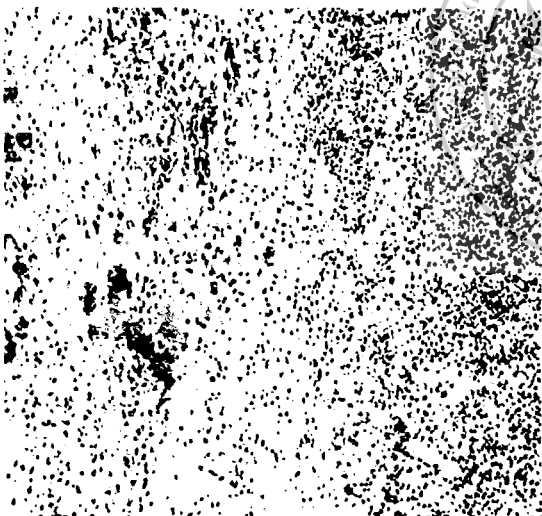


Figura 4. Zone de necroză perifoliculară Col H-E. 20x

Analizele de laborator uzuale precum și examinările bacteriologice și micologice din leziunile active au fost negative. S-a întrerupt tratamentul cu isotretinoin. După corticoterapie în doză de 1 mg/kgc, antibioterapie, tratament simptomatic general și tratament local, puseul acut s-a remis în circa două săptămâni rămânând doar câteva sechelele atrofice secundare (Figura 5,6).

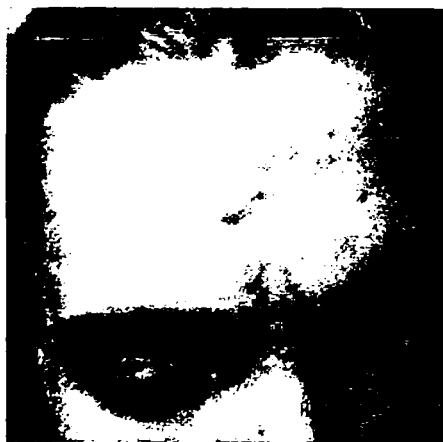


Figura 5. Aspecte clinice la 21 de zile după tratament



Figura 6. Aspecte clinice la 21 de zile după tratament

DISCUȚII

Acnea fulminantă este o formă rară și severă de acnee chistică asociată cu simptome sistemice, afectând mai ales adolescenți caucazieni. Răspunsul la tratamentele uzuale antiacneice este săracă. Patogenia bolii nu este elucidată, au fost incriminate reacții imunologice dar și reacții la medicamente ca isotretinoin sau tratamente hormonale cu testosteron. Leziunile apar în mod exploziv și iau un aspect extrem de inflamator pe un teren polimorf de acnee severă. Pe un fond eritematos difuz, apar pustule de 3-5 mm mărime cu tendință de a conflua între ele uneori formând plăci, placarde. Pustulele abcedează eliminând secreție purulentă, altele se închistează formând noduli inflamatori dureroși. Erupțiile se asociază cu fenomene generale: febră, dureri musculare și osoase sau tumefacții și dureri articulare la 50% din cazuri. În 30% din cazuri este interesată articulația sacroiliacă și manubriosternală. Etiopatogenia bolii este neclară, fiind incriminat un mecanism imunologic.² În unele cazuri s-au izolat complexe imune circulante. Boala poate să apară spontan dar cel mai frecvent apare la două - trei

săptămâni după începerea unui tratament cu isotretinoin pentru o formă severă de acnee. Sau descris cazuri de acnee fulminantă induse și de tratamente cu testosteron.¹⁶ Examenul histopatologic nu este specific dar arată un infiltrat inflamator predominant limfocitar cu zone de necroză perifoliculară. Diagnosticul diferențial se face cu celelate forme de acnee, cu rozacea, acnea conglobata, dar și cu pustuloze, ca pustuloza subcorneoasă Sneddon Wilkinson, boala Sweet, psoriazisul pustulos localizat și generalizat, sindromul SHAPO precum și vasculite localizate sau sistemice.^{1,13,15} Acnea fulminantă a fost asociată cu manifestări musculoscheletare ca: osteolize, chiste osoase, poliartrite și necroze aseptice^{4,7,12}, cu boli imunologice ca: sacroileită seronegativă³, eritem nodos, piodermită gangrenoasă⁶, sindromul SHAPO, precum și alte afectări ca: leziuni cutaneo-mucoase⁵, sindrom Marfan¹⁷, hemofagocitoză¹⁴, hiperplasie suprarenală¹⁰, degradarea collagenului de tip I, hepat și splenomegalie, gigantism, eritem nodos migrator¹¹ etc. Evoluția bolii este în general benignă. Leziunile se remit în câteva săptămâni de la întreruperea tratamentului cu isotretinoin și reapar de îndată ce a fost reluat. Ca tratament se utilizează corticoterapie sistemică, asociată cu antibioterapie și antiinflamatoare nesteroidiene. Local se aplică antiseptice, antibiotice și epitelizante.

CONCLUZII

Acnea fulminantă este o formă rară și severă de acnee chistică asociată cu simptome sistemice, afectând mai ales adolescenți caucazieni. Etiopatogenia bolii este neclară, fiind incriminat un mecanism imunologic. Considerăm cazul ca o formă clinică a acneei fulminante indusă de tratamentul cu isotretinoin.

BIBLIOGRAFIE

1. BOLUKBAŞ N, BOLUKBAŞ S, ERHEL A, et al – *Sapho syndrome associated with acne fulminans and prominent acromioclavicular joint involvement*, Scand J Rheumatol, 1996, 25:180-182.

2. BUCUR GH et al – *Boli Dermatovenereice Enciclopedie*, Editura Medicală Națională, 2002.
3. ELIAS LM, GÓMEZ MI, TORRELO A et al – *Acne fulminans and bilateral seronegative sacroiliitis triggered by isotretinoin*, J Dermatol, 1991, 18:366-367.
4. GORDON PM, FARR PM, MILLIGAN A – *Acne fulminans and bone lesions may present to other specialties*, Pediatr Dermatol, 1997, 14:446-448.
5. KÁROLYI Z, ERŐS N, UJSZÁSZY L et al – *Cutaneous and mucosal manifestations of inflammatory bowel diseases*, Orv Hetil, 2000, 141:1391-1395.
6. KUROKAWA S, TOKURA Y, NHAM NX et al – *Acne fulminans coexisting with pyoderma gangrenosum-like eruptions and posterior scleritis*, J Dermatol, 1996, 23:37-41.
7. LAASONEN LS, KARVONEN SL, REUNALA TL – *Bone disease in adolescents with acne fulminans and severe cystic acne: radiologic and scintigraphic findings*, AJR Am J Roentgenol, 1994, 162:1161-1165.
8. OIKARINEN A, AUTIO P, KARVONEN SL et al – *Increased degradation of type I collagen in acne fulminans*, Acta Derm Venereol, 1996, 76:123-125.
9. PIAZZA I, GIUNTA G – *Lytic bone lesions and polyarthritides associated with acne fulminans*, Br J Rheumatol, 1991, 30:387-389.
10. PLACZEK M, DEGITZ K, SCHMIDT H et al – *Acne fulminans in late-onset congenital adrenal hyperplasia*, Lancet, 1999, 354:739-740.
11. REIZIS Z, TRATTNER A, HODAK E et al – *Acne fulminans with hepatosplenomegaly and erythema nodosum migrans*, J Am Acad Dermatol, 1991, 24(5 Pt 2):886-888.
12. SOFMAN MS, PROSE NS – *Dermatoses associated with sterile lytic bone lesions*, J Am Acad Dermatol, 1990, 23(3 Pt 1):494-498.
13. STEINHOFF JP, CILURSU A, FALASCA GF et al – *A study of musculoskeletal manifestations in 12 patients with SAPHO syndrome*, J Clin Rheumatol, 2002, 8:13-22.
14. TAMAKI C, MIYATAKE J, YAMAGATA T et al – *Case of acne fulminans associated with hemophagocytosis*, Nippon Naika Gakkai Zasshi, 2004, 10;93:1632-1633. Japanese.
15. TAN BB, LEAR JT, SMITH AG – *Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone*, Clin Exp Dermatol, 1997, 22:26-27.
16. WEIMANN E, BOHLES HJ – *Acute acne fulminans et conglobata after the end of high-dose testosterone therapy for hereditary tall stature*, Klin Padiatr, 1999, 211:410-412.
17. WOLLINA U, GESINA H, KOCH A et al – *Case reports: acne fulminans in Marfan syndrome*, J Drugs Dermatol, 2005, 4:501-505.

