

Clujul Medical

Revistă de Medicină și Farmacie

Editată de
Universitatea de Medicină și Farmacie
“Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca

4

Volumul LXXX
2007
ISSN 1222-2119

Redacția revistei Clujul Medical
Str. Moșilor, nr. 33
Cluj-Napoca

Colegiul de redacție

Redactor șef: N. Olinic

Redactori șefi adjuncți: A. Cocârlă
Al. Rotaru
H. Popescu

Secretar științific: H. D. Boloșiu

Membri:

M. Bojiță, Elvira Cocârlă, Gh. Funariu, Paula Grigorescu-Sido,
M. Grigorescu, Ștefania Kory-Calomfirescu, S. Leucuța, N. Maier,
Adriana Mureșan, Luminița Pleșca Manea

Redactor: Livia Lupea

Tehnoredactare computerizată: Anne-Marie Chindriș

Tiparul executat la
Tipografia
U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Manuscrisele și corespondența vor fi expediate pe adresa:

Redacția revistei Clujul Medical
Str. Moșilor, nr. 33
400609 Cluj-Napoca
Tel/fax: 0264-596086
E-mail: annemarie_chindris@yahoo.com

Clujul Medical

Nr. 4/2007

CUPRINS

Articole de orientare

ADRIANA BUJOR, V. CRISTEA, DIANA DUMITRAȘCU: Moleculele de adeziune și inflamația alergică	755
D. COSMA, DANA VASILESCU, I. NEGREANU, D. VASILESCU: Osteosinteza stabilă cu tije elastice centromedulare în fracturile copilului – aspecte particulare	766
DOINA TODEA, D. SÂMPELEAN, ANDREEA HERESCU, LOREDANA ROȘCA, D. PERJU: Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv și ficatul gras nonalcoholic	773
F. CIOVICESCU, C. DUNCEA, D. RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, N. CONSTANTEA: Cardiopatia bolnavilor hemodializați cronic: evaluare clinică și paraclinică, tratament, prognostic	779
I. LUPEA, VALERIA MARȚIȘ, LIVIA LUPEA: Mecanisme lezionale hipoxic-ischemice cerebrale la nou-născut și perspective terapeutice noi	789
LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ, ROMANA HOMORODEAN: Neuroborrelioza în diagnosticul diferențial al sclerozei multiple	793
MANUELA POPESCU, MONICA JUNIE, O. PASCU: Helicobacter pylori – caracteristici microbiologice	800
OLGA ORĂȘAN, L. PETROV, MONICA LENCU: Factorii de risc ai limfoamelor ne Hodgkiniene primare gastrice și intestinale	807
ROMANA HOMORODEAN, LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ: Bolile genetice și neurodegenerative ca entități particulare în diagnosticul diferențial clinic al sclerozei multiple	814
VIORICA MILEA, N. MIRON, V. CRISTEA: Relația dintre pancreatita cronică și cancerul pancreatic – rolul inflamației în oncogeneză	820
ELENA DANIELA ȘERBAN: Conceptul modern de diaree intratabilă a sugarului	826
S. BUZINSCHI: Epigenetics of type 2 diabetes mellitus	834
OANA OSTACE, C. PENCIU, V. ZDRENGHEA, P. KOVACS: Diagnosticul medical asistat de inteligența artificială	842

Cercetare clinică

C. SAMANTASI, C. HODÂRNĂU, LUCIANA STĂNILĂ: Utilizarea Imunocard-Elisa ca și tehnică rapidă de diagnostic serologic al infecției cu Mycoplasma pneumoniae	846
CRISTINA SKORKA, PAULA GRIGORESCU-SIDO, RODICA MANASIA, C. LAZĂR, MIRELA CRIȘAN: Evoluția hepatitei cronice virale B la copil sub tratament cu interferon	852
I. LASZLO, MONICA POP, L. POP, RODICA UNGUR, I. ONAC: Variațiile stresului oxidativ total și a superoxid dismutazei în cursul fizioterapiei la pacienții cu artroză primară	863
MARIANA MOTOGNA-KALOKAIRINOS: Rolul ecografiei toracice în precizarea naturii unei colecții pleurale	871
PATRICIA CRISTODOR, ESMAEILI MANOOCHEHR, LORIANA FEIER, ARGENTINA VIDRAȘCU: Acidul tricloracetic 80% în tratamentul unor afecțiuni dermatologice	875
V. MUREȘAN: Analiza principalilor indicatori epidemiologici ai endemiei TBC în județul Cluj în perioada 2005-2006	880
O. BUDIȘCĂ, V.BUD Corelații morfo-funcționale în evoluția bontului pancreatic restant după duodenopancreatectomia cefalică	887
MIRELA CRIȘAN , PAULA GRIGORESCU –SIDO: Rolul variantelor morfogenetice informative în diagnosticul unor boli genetice și al unor anomalii congenitale	894
BOGDANA NĂSUI, DANIELA CURȘEU, NINA CIUCIUC, CARMEN IONUȚ: Studiu privind relația dintre statusul ponderal și riscul de apariție a cancerului de sân postmenopauzal	904
LUMINIȚA LĂȚEA: Eficacitatea antianginoasă a nicorandilului în angina pectorală stabilă	909

Cazuri clinice

CRISTINA HOȚOLEANU, R.POPP, A.TRIFA, A ANDERCOU: Tromboflebită profundă la un pacient dublu heterozigot pentru factorul V Leiden și 1298a>c metilen tetrahidrofolat reductază	916
C. D. OLINICI, DOINIȚA CRIȘAN, LILIANA RESIGA: Metastaze limfoganglionare osteoblastice ale carcinomului prostatic	921

Medicină dentară

ALINA MONICA PICOȘ, <u>LOREDANA PAȘCALĂU</u> , ANDREA KURTINECZ: Aspecte clinico-terapeutice ale uzurii dentare.....	926
SORINA SAVA, CODRUȚA NICOLA, ROXANA CARA, SORANA BACIU, VOICHIȚA SĂBĂDUȘ, ADA DELEAN: Aspecte clinice asupra utilizării	

rășinilor compozite în refacerea morfologiei și funcțiilor arcadelor dentare după o perioadă de 3 ani.....	931
--	-----

LIANA MARIA LASCU: Particularități în realizarea conectorilor principali maxilari și mandibulari, pentru refacerea optimă a funcțiilor aparatului dento-maxilar	939
---	-----

Farmacie

IOANA BORZA, C. POLINICENCU: O cercetare a merchandisingului produselor cosmetice.	945
---	-----

ELEONORA MIRCIĂ, EMESE SIPOS, SILVIA IMRE, VERONICA AVRIGEANU, GYÖNGYI CSEGEDİ, ADRIANA POPOVICI, G. HANCU: Determinarea profilurilor de dizolvare a pentoxifilinei din comprimate retard pe bază de matriță hidrofilă	951
--	-----

ANTONELA BOGDAN, ELENA CUREA: Validation of an UV-spectrophotometric method for assay of three cefalosporins (cefalexin, cefadroxil, cefaclor) in pharmaceutical products	957
---	-----

Istoria medicinei și farmaciei

H. POPESCU: O privire spre începuturile Învățământului Superior de Farmacie la Cluj – partea a doua –	964
---	-----

L. TUKA: Câteva boli cronice, instituțiile sociale și sanitare din România în 1936	970
--	-----

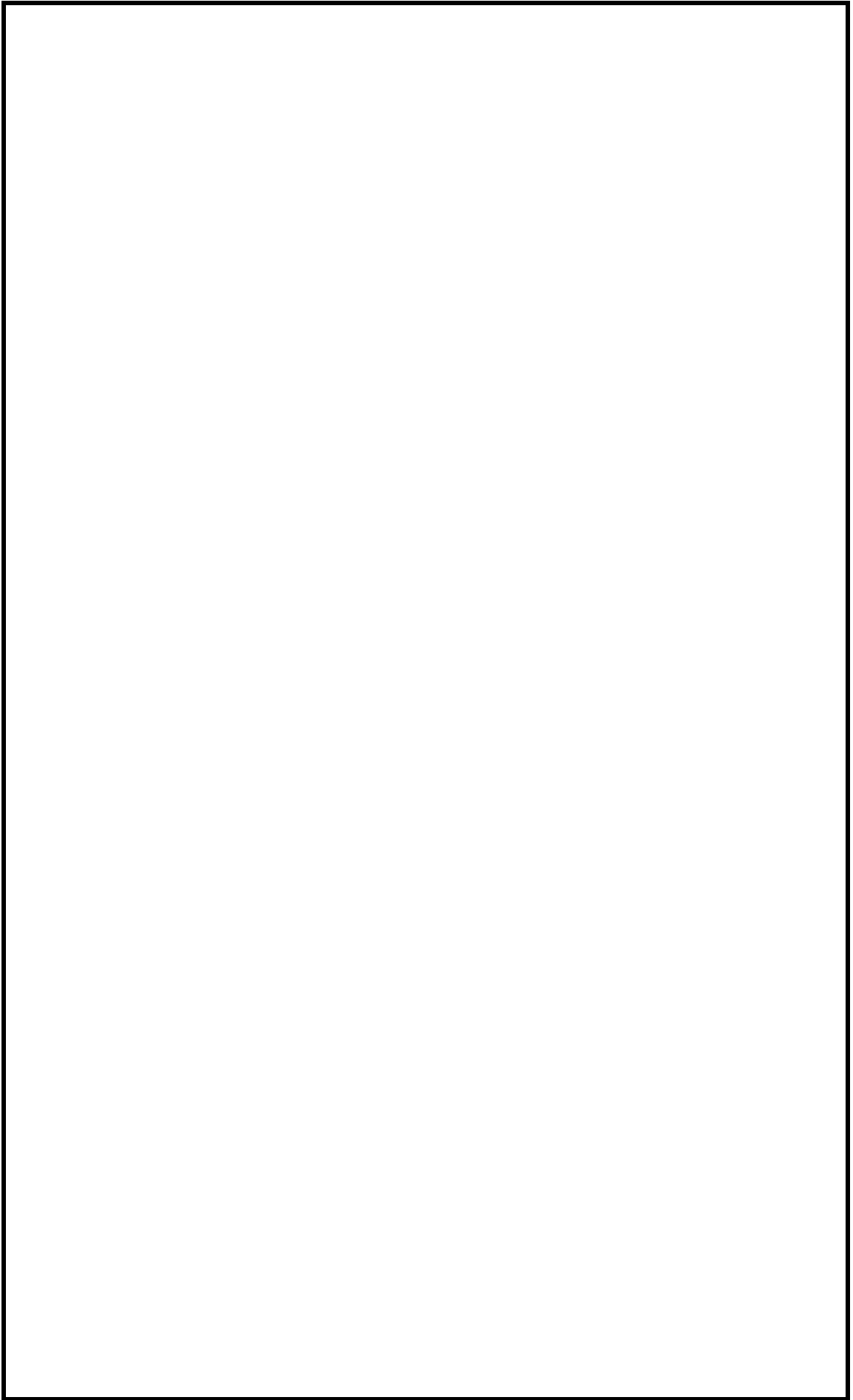
Recenzii

C. BÂRSU: A IV-a Conferință Internațională de Istoria medicinei, 21-23 oct. 2007 Figline Valdarno – Florența	976
--	-----

Index alfabetic autori	978
-------------------------------------	-----

Index tematic	983
----------------------------	-----

Index of subjects	989
--------------------------------	-----



Clujul Medical

Nr. 4/2007

CONTENTS

General Articles

ADRIANA BUJOR, V. CRISTEA, DIANA DUMITRAȘCU: Adhesion molecules and allergic inflammation	755
D. COSMA, DANA VASILESCU, I. NEGREANU, D. VASILESCU: Elastic stable intramedullary nailing for fractures in children – specific applications	766
DOINA TODEA, D. SÂMPELEAN, ANDREEA HERESCU, LOREDANA ROȘCA, D. PERJU: Obstructive sleep apnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease	773
F. CIOVICESCU, C. DUNCEA, D. RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, N. CONSTANTEA: Cardiac impairment in patients on maintenance haemodialysis: assessment, management, prognosis	779
I. LUPEA, VALERIA MARTIȘ, LIVIA LUPEA: Lesional mechanisms hypoxic-ischemic cerebral in the newborn infants and new therapeutic perspective	789
LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ, ROMANA HOMORODEAN: Neuroborreliosis in differential diagnosis of multiple sclerosis	793
MANUELA POPESCU, MONICA JUNIE, O. PASCU: Helicobacter pylori - microbiological characteristics	800
OLGA ORĂȘAN, L. PETROV, MONICA LENCU: Risk factors for gastric and intestinal primary non-Hodgkin lymphomas	807
ROMANA HOMORODEAN, LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ: Genetic and neurodegenerative diseases- special entities in the clinical differential diagnosis of multiple sclerosis	814
VIORICA MILEA, N. MIRON, V. CRISTEA: The relationship between chronic pancreatitis and pancreatic cancer	820
ELENA DANIELA ȘERBAN: Intractable diarrhoea of infancy – modern concepts	826
S. BUZINSCHI: Epigenetics of type 2 diabetes mellitus	834
OANA OSTACE, C. PENCIU, V. ZDRENGHEA, P. KOVACS: Medical diagnostic assisted by artificial intelligence	842

Clinical Investigations

C. SAMANTASI, C. HODÂRNĂU, LUCIANA STĂNILĂ: Using Imunocard-ELISA as a rapid serological technique to diagnose Mycoplasma pneumoniae infection	846
CRISTINA SKORKA, PAULA GRIGORESCU-SIDO, RODICA MANASIA, C. LAZĂR, MIRELA CRIȘAN: Outcome of chronic viral b hepatitis in children on interferon treatment	852
I. LASZLO, MONICA POP, L. POP, RODICA UNGUR, I. ONAC: Variation of oxidative stress and superoxide dismutase in patients with primary osteoarthritis during physiotherapy	863
MARIANA MOTOGNA-KALOKAIRINOS: The role of thoracic ultrasonography in determining the nature of pleural effusion	871
PATRICIA CRISTODOR, ESMAEILI MANOOCHER, LORIANA FEIER, ARGENTINA VIDRAȘCU: 80% Tricloracetic Acid in dermatological treatments	875
V. MUREȘAN: The analysis of main epidemiologic indicators of tuberculosis in Cluj country between 2005-2006	880
O. BUDIȘCĂ, V.BUD Functional and Morphological Correlations in Evolution of Pancreatic Remnant after Pancreaticoduodenectomy	887
MIRELA CRIȘAN , PAULA GRIGORESCU –SIDO: Role of informative morphogenetic variants in diagnosis of several genetic diseases and congenital anomalies	894
BOGDANA NĂSUI, DANIELA CURȘEU, NINA CIUCIUC, CARMEN IONUȚ: Study concerned the relationship between the ponderal status as a risk factor for the postmenopausal breast cancer	904
LUMINIȚA LĂȚEA: Anti-anginal effects of Nicorandil in Chronic Stable Angina	909

Clinical cases

CRISTINA HOȚOLEANU, R.POPP, A.TRIFA, A ANDERCOU: Deep venous thrombosis in a double heterozygous patient for factor V leiden and 1298A>C methylene tetrahydrofolate reductase	916
C. D. OLINICI, DOINIȚA CRIȘAN, LILIANA RESIGA: Osteoblastic lymph node metastasis of the prostate adenocarcinoma	921

Dental Medicine

ALINA MONICA PICOȘ, <u>LOREDANA PAȘCALĂU</u> , ANDREA KURTINECZ: Clinical and therapeutically aspects of dental wear.....	926
---	-----

SORINA SAVA, CODRUȚA NICOLA, ROXANA CARA, SORANA BACIU,
VOICHIȚA SĂBĂDUȘ, ADA DELEAN: Three years clinical study regarding
resin based composites used for crowns and bridges 931

LIANA MARIA LASCU: Peculiarities in planning the maxillary and
mandibular major connectors for the optimum functional rehabilitation of the
dental maxillary apparatus 939

Pharmacy

IOANA BORZA, C. POLINICENCU: A research of merchandising cosmetic
products 945

ELEONORA MIRCIĂ, EMESE SIPOS, SILVIA IMRE, VERONICA
AVRIGEANU, GYÖNGYI CSEGEDI, ADRIANA POPOVICI, G. HANCU:
Determination of dissolution profiles of pentoxifylline from modified release
tablets based on hydrophilic matrix 951

ANTONELA BOGDAN, ELENA CUREA: Validation of an UV-
spectrophotometric method for assay of three cephalosporins (cefalexin,
cefadroxil, cefaclor) in pharmaceutical products 957

Medicine and Pharmacy History

H. POPESCU: A look at the beginnings of higher pharmaceutical education in
Cluj – second part – 964

L. TUKA: Chronical Diseases, Social- and Health- Institutions in Romanian
Counties in 1936 970

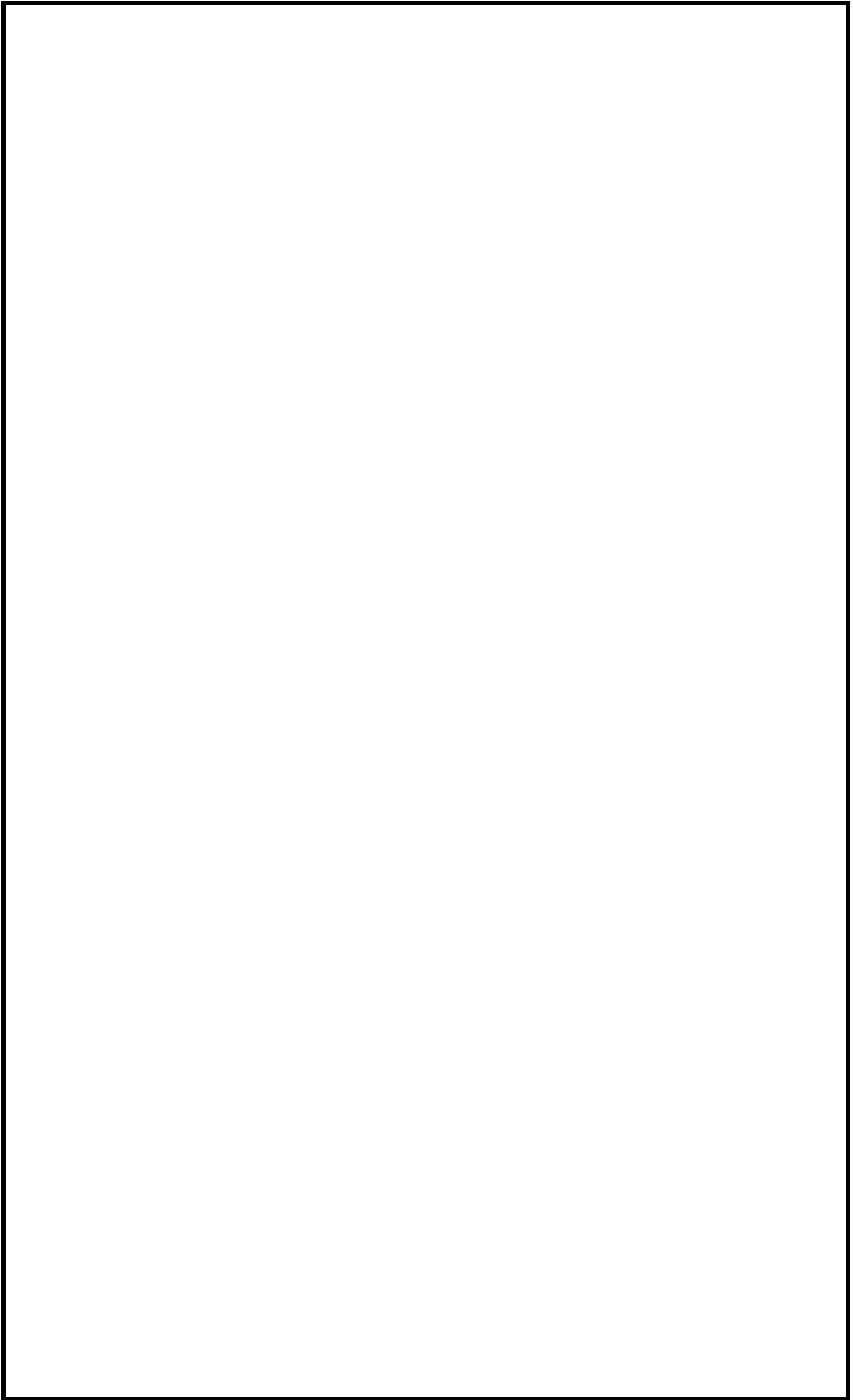
Book review

C. BÂRSU: IVth International Conference of Medicine History, 21-23 oct. 2007
Figline Valdarno – Florența 976

Authors' alphabetical index 978

Index of subjects (romanian)..... 983

Index of subjects (english, french) 989



MOLECULELE DE ADEZIUNE ȘI INFLAMAȚIA ALERGICĂ

ADRIANA BUJOR*, VICTOR CRISTEA*, DIANA DUMITRAȘCU*

*Imunopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, Romania

Rezumat

Bolile alergice sunt într-o continuă creștere a prevalenței în țările dezvoltate economic. Practic în ultimii 20 de ani s-au dublat și se estimează că în populația generală 1 din 4 persoane va prezenta în următorii ani o formă de manifestare a atopiei (astm bronșic, rinită alergică, alergii alimentare, dermatită atopică). Conceptul alergiei ca boală inflamatorie este deja binecunoscut și a fost demonstrat în numeroase studii. Rolul moleculelor de adeziune a fost dovedit prin faptul că acestea favorizează migrarea celulelor proinflamatorii la locul inflamației și intervin în faza tardivă a acesteia. Unul dintre cei mai importanți markeri ai reacției inflamatorii este acumularea de celule în țesutul unde s-a produs agresiunea. Cel mai frecvent în faza tardivă a inflamației alergice are loc un influx masiv de celule ale sistemului imun datorită activității unor molecule de adeziune ca ICAM-1, LFA, VCAM-1.

Cuvinte cheie: molecule de adeziune, inflamație, alergii, limfocite T helper 2.

Caracterul de boală inflamatorie a alergiei a fost demonstrat în numeroase studii.(1) Fenomenul care inițiază „cascada inflamației” este reprezentat de activarea LTh2 (limfocit T helper 2) prin prezentarea alergenului de către APC (celula prezentatoare de antigen)(2) . În urma interacțiunii cu APC, LTh (CD4+) “naiv” se transformă în Th1 sau Th2. Subsetul Th1 conduce la un răspuns imun celular prin activarea macofagului și secreția de IFN γ (interferon gama). Subsetul Th2 activează LB și producția de IgE, mecanismul hipersensibilității de tip I(3) . Mecanismul lezional este declanșat de activarea mastocitelor/ bazofilelor, prin intermediul legării Ag (antigen) de minimum 2 molecule de IgE (imunoglobulina E) alăturate, cu eliberarea unor mediatori cu multiple acțiuni biologice, care sunt în fond responsabili de inițierea fazei acute a inflamației alergice. În faza tardivă a inflamației alergice are loc activarea și exprimarea pe suprafața celulelor a unor molecule de adeziune celulară (CAM), care duc la acumularea de celule proinflamatorii: eozinofile, polimorfonucleare neutrofile(4) .

Unul din cei mai importanți markeri ai reacției inflamatorii este acumularea de celule în țesutul respectiv. Cel mai frecvent, în faza tardivă a inflamației alergice are loc un influx masiv de celule ale sistemului imun.

Printre moleculele care contribuie la apariția acestui răspuns de recrutare selectivă, sunt cele implicate în interacțiunile dintre celule dar și dintre celule și alte substraturi. Aceste structuri sunt de fapt CAM, cu rol important în fiecare pas al procesului de recrutare a celulelor la locul inflamației. Aceste procese includ :

- marginația – interacțiunea dintre leucocite și endoteliul vascular;
- diapedeza – migrarea transendotelială;
- chemotaxie, haptotaxie – mobilizarea directă către țesut;
- migrarea transepitelială – care frecvent apare la nivel pulmonar(4,5,6).

Pe suprafața celulelor umane au fost descoperite și caracterizate din punct de vedere molecular precum și biochimic, peste 50 de CAM. Pentru a se studia efectele CAM, și implicarea lor în răspunsurile inflamatorii s-au pus în evidență antagoniști ai CAM care acum sunt testați in vivo (4,7).

CAM sunt glicoproteine integrale, situate pe suprafața celulelor, care sunt implicate în interacțiuni de tipul celulă-celulă (adeziune intercelulară) sau celulă-matrice extracelulară, prin legarea lor de ligandul specific (Fig.1). Această aderență stă la baza multor procese biologice: embriogeneza, repararea țesuturilor, răspuns imun și inflamator. Adeziunea intercelulară poate fi homotipică, dacă se realizează între celule de același tip, sau heterotipică – între celule diferite. De asemenea, moleculele care se leagă între ele pot fi identice (aderența homofilă) sau diferite (aderența heterofilă). Astfel de interacțiuni duc la transmiterea semnalelor primite din exterior spre interiorul celulei și la declanșarea unor evenimente care pot modifica starea de activare, mobilitatea celulei, precum și fenotipul acesteia.

Ne propunem în continuare să caracterizăm principalele familii de imunoglobuline împreună cu liganzii lor, precum și tipurile de manifestări imune în care acestea sunt implicate(4,8).

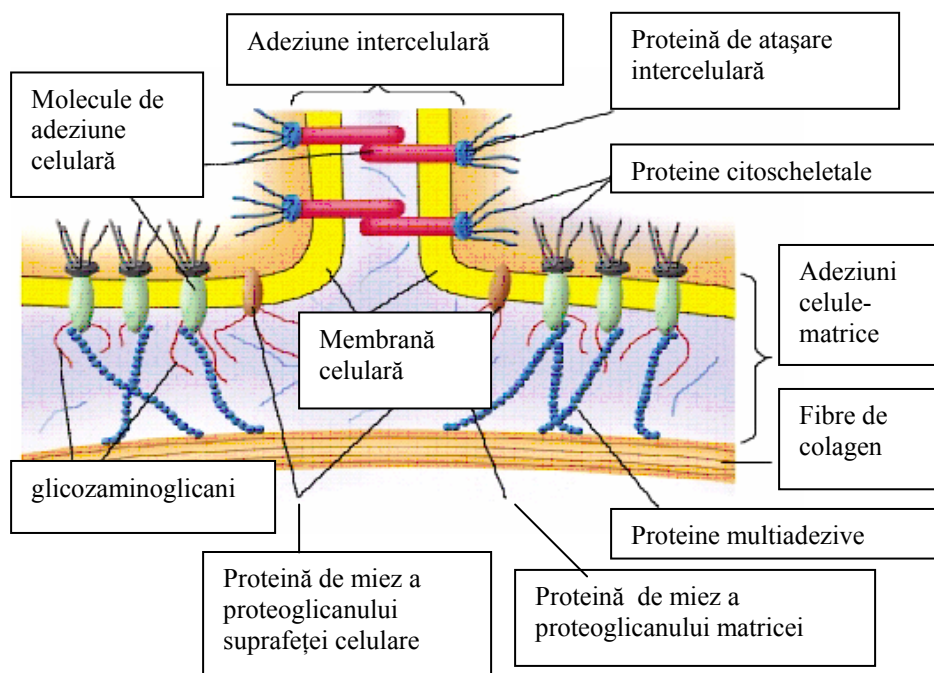


Fig. 1. Interacțiunile în care sunt implicate MAC după Rinehart C.A.(9).

Funcțiile imune ale moleculelor de adeziune celulară sunt legate de (3,4,10):

- migrarea, activarea și exprimarea funcției efortorii a LT;
- interacțiunea LT cu APC;
- aderența, migrarea și penetrarea celulelor fagocitare prin pereții vaselor sanguine;
- găzduirea (*homing*) limfocitelor în țesuturile limfoide;
- generează un semnal costimulator al APC profesionale către LT naive (fără memorie), semnal necesar pentru expansiunea clonală.

Au fost descrise până la data actuală cinci familii principale de molecule de adeziune și anume (Fig.2)(3):

1. integrine
2. selectine
3. caderine
4. molecule mucine-like
5. superfamilia de imunoglobuline.

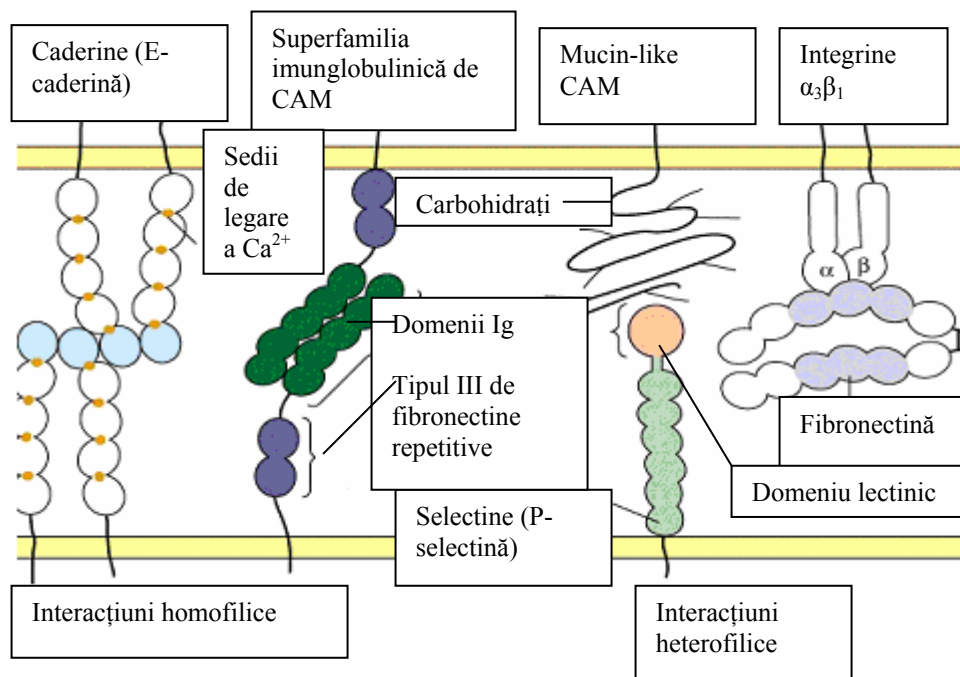


Fig.2. Cele cinci familii de CAM după Rinehart C.A.(9).

1. Integrinele

Din punct de vedere structural, integrinele sunt molecule heterodimerice formate dintr-un lanț α , care conține situsuri de legare pentru cationi (Ca^{2+}) și unul β ; aceste lanțuri sunt unite prin legături necovalente. Se cunosc cel puțin 18 subunități α și 8 subunități β care pot forma aproximativ 24 de diferiți heterodimeri. În general, între lanțurile β există o mai mare asemănare decât între lanțurile α . (4,10).

Porțiunea extracelulară a lanțurilor α este formată din trei sau 4 domenii, fiecare la rândul său alcătuită din 60 de aminoacizi, asemănătoare cu situsurile de legare ale cationilor de Ca. Integrinele se leagă de CAM de pe alte celule și/sau de matricea extracelulară. Au un rol important în răspunsul imun, în organizarea tisulară și migrarea celulelor în cursul dezvoltării.

Există diverse clasificări ale integrinelor. Cea mai cunoscută este aceea după natura lanțului β și cuprinde trei subfamilii imunologic importante (4).

1. Subfamilia $\beta 1$ integrinelor este reprezentată de moleculele VLA (*very late activation antigen*), adică antigene de activare foarte târzie, deoarece au fost descoperite pe LT la 2-4 săptămâni după stimularea lor repetată in vitro. De fapt, anumite VLA pot fi exprimate constitutiv de către LT în repaus (VLA-4, 5 și 6), iar exprimarea altora poate fi indusă rapid în cursul activării. $\beta 1$ integrinele sunt heterodimeri formați din lanțul $\beta 1$ (CD29), același la toate moleculele și din diferite lanțuri α ($\alpha 1$ - $\alpha 8$ sau CD49a-CD49f). Majoritatea acestor molecule sunt exprimate pe suprafața leucocitelor sau a altor tipuri de celule și mediază atașarea acestora de moleculele matricei extracelulare: collagen, laminină (LM), fibronectină (FN). VLA-4 interacționează, de asemenea, cu VCAM-1 (CD106), molecula de adeziune a endoteliilor vasculare (vascular cell adhesion molecule), exprimată în zonele inflamatorii, fiind totodată principala moleculă de domiciliere a LT în organele limfoide secundare, de orientare spre plăcile Peyer (3,6).

2. Subfamilia $\beta 2$ -integrinelor, numite și Leu-CAM (CAM leucocitare), are trei reprezentanți: LFA-1, CR3 și CR4, molecule integrale heterodimerice, formate din lanțul $\beta 2$ (CD18) și diferite tipuri de lanțuri α (CD11a, CD11b, CD11c). Cel mai important membru, LFA-1 (Leukocyte-function associated antigen-1) sau CD11a/CD18, are rol esențial în funcțiile limfocitare dependente de adeziune: în stimularea Th de către APC (prin legarea moleculei de ICAM-1 sau ICAM-2), în citotoxicitatea celulară, este co-receptor pentru LT și realizează adeziunea limfocitelor la celulele endoteliale.

Ceilalți doi membri ai acestei subfamilii sunt receptorii de complement CR3 (CD11b/CD18 sau Mac-1) și CR4 (CD11c/CD18). Ei au un rol important în fagocitoză (opsonizare), atașarea de celulele endoteliale, de matricea extracelulară și în extravazarea leucocitelor (3).

3. Subfamilia $\beta 3$ -integrinelor sau a citoadezinelor are doi membrii, heterodimeri diferiți prin lanțurile α (CD41 sau CD51), iar lanțul $\beta 3$ (CD61) este comun. CD41/CD61 este un marker trombocitar și un receptor pentru o serie de molecule implicate în coagulare (fibrinogen, factor von Willebrand, trombospodină, fibronectină). În absența lui dispare aderența și agrearea trombocitelor, ceea ce duce la diateză hemoragică. CD51/CD61 există pe limfoblaști, monocite și celule epiteliale, având funcția de receptor pentru aceleași molecule (fibrinogen, factor von Willebrand, trombospodină, fibronectină), precum și pentru unele componente ale matricei extracelulare (vitronectină, collagen) (3,2).

Printre integrine de un interes special în inflamația alergică este integrina $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4), deoarece ea este exprimată deosebi pe eozinofile, bazofile, mastocite și limfocite T, dar nu și pe neutrofile. Această integrină se leagă de fibronectină, care se găsește în cantități mai mari în țesuturi (nu și în plasmă) și crește în faza tardivă a inflamației alergice. Câteva studii au arătat că aviditatea integrinei VLA-4 pentru ligand este diferită în funcție de tipul de celulă și de starea de activitate a celulei. Această integrină mai are și capacitatea de a media rostogolirea (*rollingul*) leucocitelor la fel ca și selectinele(4).

2. Selectinele

Aceste molecule sunt cunoscute și sub denumirea de adresine sau LEC-CAM (*lectin-like cell adhesion molecule*), datorită faptului că au rol în orientarea limfocitelor spre ariile lor (domiciliu) de la nivelul organelor limfoide secundare (*homing receptor*) și că se aseamănă cu lectinele, deoarece se leagă selectiv de carbohidrați (3).

Structural, selectinele au o porțiune extracelulară cu un capăt N-terminal dependent de cationii de Ca^{2+} . Urmează în structură un domeniu asemănător EGF (factorul epidermal de creștere) și altul asemănător proteinelor care reglează activitatea complementului. Porțiunea extracelulară este ancorată prin domeniile transmembranare și intracitoplasmice(4).

Până acum au fost descrise trei tipuri de selectine, ce poartă denumiri diferite în funcție de tipul celular la nivelul căruia sunt exprimate predominant. Astfel, se cunosc selectine P (plachete sangvine) sau CD62P, selectine E (endoteliale) și selectine L (leucocitare). Toate trei sunt glicoproteine transmembranare care mediază adeziunea rapidă, cu mică afinitate, a leucocitelor de celulele endoteliale, facilitând fenomenul de rostogolire pe suprafața peretelui vascular capilar, până la stabilirea unor legături ferme prin integrine (LFA-1, VLA-4) care să permită migrarea lor prin membrana capilarelor în aria de țesut inflammat. Aceste CAM sunt implicate în patogeniza a numeroase afecțiuni inflamatorii (3,6).

1. E-selectina (CD62E, ELAM-1, LECAM-2) este exprimată pe celulele endoteliale activate de citokine (IL-1, TNF, IFN) din zonele de inflamație și se leagă de glicani (CD15s sau sialil-Lewis) de pe granulocite, monocite și LT cu memorie. Nivelul lor este crescut în astmul bronșic, psoriazis, inflamații cronice, artrita reumatoidă; facilitează recrutarea și migrarea neutrofilelor și afluxul acestora la nivelul zonei inflamatorii pe o lungă perioadă de timp.

2. **L-selectina** (CD62L, LAM-1 sau LECAM-1) intervine în aderența tuturor leucocitelor, inclusiv a LT, LB și celulelor NK, la endoteliul venelor post-capilare (HEV *high endothelial venules*), prin legarea sa la o serie de proteoglicani (GlyCAM-1, CD34 etc). L-selectina este una din principalele molecule de "domiciliere" (*homing*), în special pentru LT naive, de dirijare a limfocitelor spre organele limfatice periferice (adresină). Ea deține un rol particular în generarea leziunilor mielinice din bolile demielinizante ale SNC.

3. **P-selectina** (CD62P) este stocată în granulele secretorii ale trombocitelor, megacariocitelor și celulelor endoteliale (corpui Weibel-Palade). Prin stimularea acestor celule P- selectina este redistribuită la suprafață, unde se leagă de aceiași glicani ca și E-selectina (CD15, CD15s sialil-Lewisx), precum și de alte glicoproteine de pe monocite și neutrofile.

Funcția biologică a selectinei P este similară cu cea a selectinei E – legarea neutrofilelor de celulele endoteliale ale pereților vaselor (3).

3. Superfamilia de imunoglobuline

În cadrul acestei familii se cunosc peste 25 de molecule cu structură glicoproteică asemănătoare imunoglobulinelor, domenii glicoproteice unite prin legături disulfidice. Moleculele din acest grup intervin în a doua etapă a aderării leucocitelor la endoteliul vascular, dar pot să funcționeze și ca receptori pentru diferiți agenți patogeni și contribuie la formarea metastazelor, favorizând migrarea celulelor tumorale la distanță de neoplasmul primar. Cele mai importante molecule de adeziune din aceasta clasa sunt detaliate mai jos.

1. **ICAM-1** (*Intercellular adhesion molecule-1*) sau CD54 este o glicoproteină integrală de membrană, cu cinci domenii Ig-like exprimată pe o mare varietate de celule hematopoietice și nehematopoietice, inclusiv LT și LB, fibroblaști, keratinocite, celule endoteliale, în urma stimulării prin diferite citokine (în special IL-1, TNF). Ligandul moleculei ICAM-1 sunt integrinele LFA-1 (CD11a/CD18), CR3 (CD11b/CD18) și fibrinogenul. Interacțiunea dintre aceste molecule are un rol important în adeziunea și migrarea transmembranară a leucocitelor la locul inflamației. În plus, s-a constatat că ICAM-1 reprezintă receptorul pentru rinovirusuri. Expresia crescută a ICAM-1 este indusă de diferiți stimuli: IL-1, TNF- α , endotoxine bacteriene și INF γ ; INF γ induce și expresia ICAM-1, fără a influența și alte CAM. Se subliniază că expresia ICAM-1 poate fi indusă și pe eozinofile precum și pe celulele endoteliale de la nivelul interstițiului pulmonar (3,4,8).

2. **ICAM-2** (CD102) are două domenii Ig-like, este exprimată constitutiv, exclusiv pe celulele endoteliale vasculare, trombocite, dar și pe celule mononucleare, bazofile și mastocite. Expresarea acesteia nu e reglată sau indusă de citokine și leagă tot LFA-1.

3. **ICAM-3** (CD50) are cinci domenii Ig-like ca și ICAM-1, se exprimă pe leucocite (LT, timocite, LB, monocite, granulocite) și mastocite. Leagă tot integrina LFA-1, dar e recunoscută și de unele β_2 integrine. ICAM-3 este implicată și în mobilizarea calciului, fosforilarea tirozinei, creșterea adeziunii, secreția de chemokine și modularea eliberării mediatorilor din granulațiile bazofilelor.

4. **CD2** (LFA-2) se exprimă pe LT, celulele NK și leagă LFA-3. CD2 transduce semnalul activator, acționând sinergic și amplificând de 4-30 de ori stimularea prin TCR și răspunsul imun. În plus, interacțiunea dintre CD2-LFA3 este un proces necesar și obligatoriu în reacțiile de citotoxicitate a LT și NK.

5. **LFA-3** (CD58) este ligandul lui CD2, larg exprimat pe toate tipurile de celule, hematopoietice (inclusiv eritrocite) și nehematopoietice. Prezența acestor molecule pe APC și limfocite facilitează adeziunea dintre aceste celule, importantă în recunoașterea antigenului și în distrugerea celulei țintă.

6. VCAM-1 (CD106), inițial identificată ca o citokină indusă de epiteliul vascular, este formată din șapte domenii *Ig-like*. Ea se exprimă pe celulele endoteliale stimulate de citokine (IL-1, TNF- α) și endotoxine bacteriene, aflate în centrul germinativ. Este o moleculă de domiciliere importantă, care facilitează recircularea și emigrarea prin HEV a limfocitelor naive, datorită legării de integrina limfocitară VLA-4. Ulterior, s-a descoperit ca ea este exprimată și pe alte celule: macrofage, celule dendritice, celule stromale din maduva osoasă, celule din epiteliul respirator. VCAM-1 poate fi indusă de novo la câteva ore după stimularea cu IL-1, TNF- α sau endotoxine bacteriene și atinge nivelul maxim la 24 până la 48 de ore. Această stimulare duce la expresia suplimentară și a altor CAM inclusiv ICAM-1 și E-selectine.

În contrast, stimularea celulelor endoteliale cu IL-4 sau IL-13 (caracteristice subsetului limfocitar Th2) duce la inducerea selectivă a expresiei de VCAM-1 (3,4,6,8,10).

7. N-CAM (*neural cellular adhesion molecule*) sau CD56 este o moleculă homofilă (se leagă de CD56) prezentă pe membrana celulelor NK și unele LT și are un rol în citotoxicitatea NK față de celulele tumorale N-CAM pozitive (de ex. gliome).

8. PE-CAM (*platelet/endothelial cell adhesion molecule*) formată din șase domenii *Ig-like*, este o moleculă de adeziune homofilă (leagă CD31), exprimată pe trombocite, celule endoteliale și unele LT. Există mai multe isoforme ale acestei molecule, deoarece domeniile extra- și intracelulare ale aceste molecule sunt codificate de mai mulți exoni. PE-CAM se găsește în mod particular în concentrații mari la interfața celulară interendotelială.

Studiile cu anticorpi blocați ai PE-CAM au arătat că aceasta are un rol critic în migrarea transendotelială a neutrofililor, rol nedovedit încă pentru eozinofile (3).

9. SIGLECS (*sialic acid binding immunoglobulin-like lectins*) sunt un subset al acestei clase de CAM mai recent identificat relevant în bolile alergice, îndeosebi siglec-8, care este exprimată în mod exclusiv pe celulele implicate în inflamația alergică, eozinofile, bazofile și mastocite. Cu toate acestea rolul moleculelor *siglec* și a liganzilor lor nu este bine definit; studii recente au demonstrat că blocarea *siglec-8* duce la moartea eozinofililor prin apoptoză (4).

4. Familia caderinelor

Caderinele sunt esențiale pentru dezvoltarea mai multor țesuturi. Sunt molecule homofile dependente de calciu, cu importanță în structura tisulară, deoarece domeniul lor citoplasmatic ancorează citoscheletul de punctul de adeziune. Aceste molecule se exprimă precoce în cursul dezvoltării ontogenetice. Se cunosc până acum 5 tipuri de caderine: E, N, P, L și uvomorulina (care apare în dezvoltarea embrionară).

Ca și funcții sunt implicate în menținerea integrității tisulare, caderinele au rol în recunoașterea celulelor și transmiterea semnalelor dintre acestea, dar au și rol în creștere și angiogeneză. Există boli autoimune cum ar fi pemfigusul în care se formează anticorpi față de caderine (3,4,6).

5. Moleculele similare mucinelor

CAM asemănătoare mucinelor sunt puternic glicozilate cu oligozaharide scurte la fel ca mucinele din secrețiile mucoaselor. Unii membri ai acestei familii sunt implicați în adeziunea limfocitelor la endoteliul vascular prin intermediul selectinelor - CD34, GlyCAM-1 (*glycosylation dependent CAM*), MAdCAM-1 (*mucosal addressin-cell adhesion molecule-1*) și PSGL-1 (*P-selectin glycoprotein ligand-1*). Alți doi membri, CD43 și CD45 nu leagă selectinele ci alte molecule și nu sunt implicate în migrare. Asocierea laterală a CD45 cu alte molecule de suprafață (mIg, TCR) îi conferă acestei molecule rolul de coreceptor. CD43 este larg exprimat pe membrana celulelor hematopoietice (stem, LT, monocite/macrofage, granulocite, trombocite). La nivelul LT acționează ca un co-stimulator, iar prin legarea sa de ICAM-1 are rol în interacțiunile limfocitelor cu celulele endoteliale. Scăderea sau absența exprimării acestei molecule la nivelul LT a fost constatată la bolnavii cu imunodeficiență gravă – sindrom Wiskott-Aldrich, SIDA, imunodeficiență legată de cromozomul X (3).

6. Alte molecule de adeziune

CD44 este un grup heterogen de glicoproteine sulfatate transmembranare, exprimate sub diferite izoforme, de către o largă varietate de tipuri celulare: LT mature, LB, monocite, granulocite, eritrocite, macrofage, fibroblaști, celule epiteliale etc și este un receptor pentru acidul hialuronic, dar leagă și collagenul, fibronectina, MAdCAM-1 și proteoglicanii endoteliilor.

CD44 are funcție de receptor de domiciliere pentru LT în țesuturile limfoide secundare (plăci Peyer) și în zonele inflamatorii, fiind implicată în activarea LT și celulelor NK.

CD38 este implicată în migrarea limfocitelor și în domicilierea acestora, similar cu CD44.

CD15- (Lewisx), exprimat pe granulocite, este un ligand pentru P-selectină.

CD15s- (sialil-Lewisx), de pe membrana granulocitelor, leagă E-selectină.

7. Molecule de adeziune solubile

Unele molecule de adeziune există nu numai ca și molecule pe suprafața celulară dar și în formă solubilă. Nivele ridicate de molecule de adeziune circulante au fost descrise într-o varietate de condiții patologice. Moleculele de adeziune solubile pot funcționa ca citokine când se leagă de receptorii lor în formă solubilă.

CAM participă la toate etapele care fac parte din recircularea LT naive și pregătirea lor pentru a deveni LT efectoare antigen-specifice. Aceasta implică migrarea lor spre nodulii limfatici precum și interacțiunea cu APC. CAM au de asemenea rol în migrarea LT efectoare antigen-specifice către țesuturile periferice. Pierderea CAM de pe suprafața celulară este sinonimă cu reglarea negativă a inflamației (3,6).

În cadrul răspunsului imun alergic moleculele de adeziune sunt implicate primordial în faza tardivă a inflamației alergice. Inițial are loc sensibilizarea: prezentarea alergenului de către APC limfocitului Th naiv, cu transformarea acestuia în subsetul LTh2, datorat secreției de IL-4. Pentru activarea limfocitului T sunt necesare cele două semnale:

1. întâlnirea TCR (receptorul pentru antigen al limfocitului T) cu antigenul/alergenul expus de APC prin intermediul MHC de clasa a II-a.
2. cuplarea moleculelor costimulatoare CD28 cu B7 (Fig .3.).

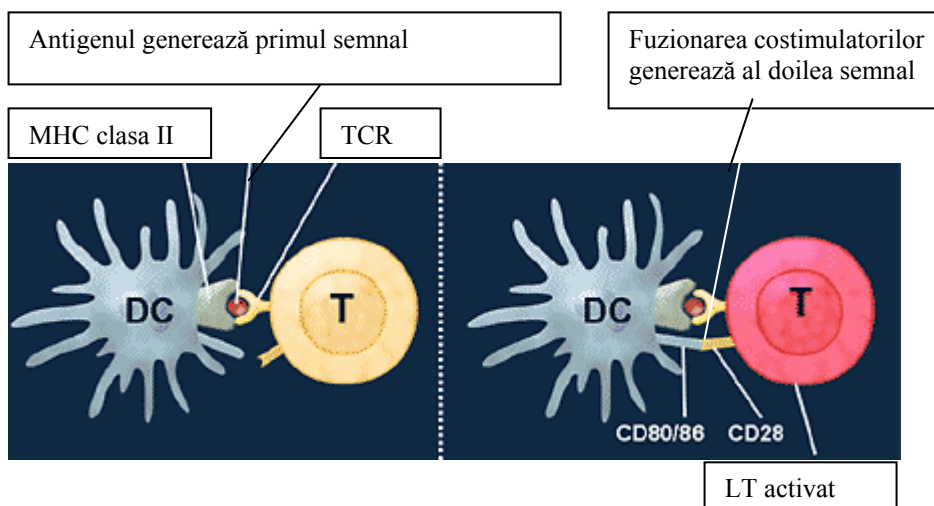


Fig. 3. Activarea LT- necesită cele două semnale- după Schwartz R.H. (11).

La a doua întâlnire cu alergenul se produce reacția alergică caracterizată de două faze: precoce și tardivă (Fig. 4).

Faza precoce se realizează odată cu degranularea mastocitară prin cuplarea de către alergen a două molecule de IgE. Simptomatologia este dată de mediatorii existenți în granulele mastocitelor (preformați și neoformați) (2,5,6).

A. Mediatorii preformați

Mediatorii preformați solubili sunt conținuți în interiorul granulațiilor. Cei mai importanți sunt:

- ♦ Histamina, un neurotransmițător cerebral, stocat în granulele mastocitelor, care este principalul mediator responsabil de fenomenele apărute la nivelul pielii și mucoaselor;
- ♦ Serotonina (5-hidroxitriptamina) este un alt neurotransmițător, prezent în granulațiile bazofilelor și absent în cele ale mastocitelor;
- ♦ Factorii chemotactici pentru eozinofile (ECF-A) și neutrofile (NCF-A) care determină atragerea acestor tipuri de celule la locul reacției alergice și constituie principala cauză a efectelor tardive;
- ♦ Enzimele care sunt implicate în degradarea proteinelor (proteaze) și glucidelor (hidrolaze); produc scindarea componentelor complementului, având ca rezultat generarea anafilatoxinelor (C3a, C5a), care pot să inducă direct (nu prin IgE-FcεRI) degranularea mastocitelor și bazofilelor, amplificând astfel reacția anafilactică și alergică locală; în plus prin acțiunea lor asupra kininogenului sunt generate kininele, peptide farmacologic active care au efecte similare cu cele ale histaminei ;
- ♦ Proteoglicanii sunt componenți ai matricei granulelor, eliberați în urma exocitozei. Dintre aceștia menționăm heparina, care formează cu histamina un complex, cu efecte anticoagulante bine cunoscute. Se pare că heparina este de altfel și un moderator al reacției alergice, deoarece inhibă generarea anafilatoxinelor (2,3,12).

B. Mediatorii nou formați

Sunt sintetizați rapid în urma degranulării. O parte din ei iau naștere din acidul arahidonic, eliberat din fosfolipidele membranale, sub acțiunea fosfolipazei A2. Metabolii biologici activi ai acidului arahidonic au efecte similare cu cele ale histaminei, dar acționează mai lent și pe o durată mai lungă. Pe baza structurii biochimice sunt clasificați în 3 grupe: prostaglandine, tromboxani și leucotriene. Primele două grupe sunt generate pe calea ciclooxygenazică, iar ultima pe calea lipooxygenazică .

- ♦ Leucotrienele (LT sau LTR). Cele mai active sunt leucotrienele C4, D4 și E4, care împreună formează SRS-A (*Slow Reacting Substance of Anaphylaxis*) sau substanța anafilactică cu reacție lentă, vechea denumire a agentului atunci când nu era cunoscută natura lui biochimică. Efectele LTC4, LTD4 și LTE4 sunt aceleași cu cele ale histaminei.
- ♦ Leucotriena B4 (LTB4) posedă, pe lângă acțiune vasoactivă, activitate chemotactică și chimiocinetică, de atragere a neutrofilelor și degranulare a acestora, cu eliberarea conținutului lizozomilor.
- ♦ Prostaglandinele, în special prostaglandina D2 (PGD2), au efecte similare cu cele ale LTB4, precum și de inhibare a agregării trombocitelor.
- ♦ PAF este un factor important de activare a trombocitelor. Pe lângă efectele sale asupra trombocitelor, atragerea și stimularea eliberării din acestea a tromboxanului și serotoninei, are și activitate similară cu cea a histaminei.
- ♦ *Speciile reactive ale oxigenului*, generați în urma stimulării puternice a respirației și complexului oxidazic (explozie respiratorie), au efecte toxice și distructive asupra structurilor celulare învecinate (radicali de oxigen, apă oxigenată, OH⁻, ca și derivații oxigenați ai azotului: monoxid sau dioxid de azot, NO/NO2).

Activitatea acestor mediatori este adesea similară, ei acționând aditiv sau sinergic pentru producerea unor efecte vasoactive (histamina, PAF, triptaza, kininogenaza), chemotactice (ECF-A, NCF, PGL, LTR - B4, PAF) și spasmogene (histamina, PGD-D2, LTR C4 - D4)(2,3)

Efectele imediate: apar în decurs de câteva minute (10 - 20 min) și sunt generate nu numai de mediatorii preformați (histamina), ci și de cei neoformați rapid (PAF, LTR, PGL, O_2^-) care acționează sinergic pentru a produce simptomatologia:

- contracția mușchilor netezi (spasm)
- vasodilatație (eritem)
- creșterea permeabilității vasculare (edem)
- hipotensiune
- secreție de mucus
- prurit

Efectele tardive, din faza a doua, apar după 2 - 8 ore și sunt consecința acțiunii factorilor chemotactici, chimiocinetici și a eliberării de mediatorii ai inflamației. Într-o primă etapă se produce:

- infiltrația celulară cu eozinofile (Eo) și neutrofile (N) și ulterior cu mononucleare (monocite, limfocite T helper CD4 activate);
- depunere de fibrină la locul inflamației

Ulterior, după 1 - 2 zile, se validează efectul mediatorilor proinflamatori (citokine, O_2^- , enzime proteolitice, hidrolaze etc), realizându-se:

- infiltrația cu mononucleare (macrofage, fibroblaști)
- edem
- distrugerea țesutului și descuamarea celulelor
- secreție de mucus
- fibroză subepitelială (2,3).

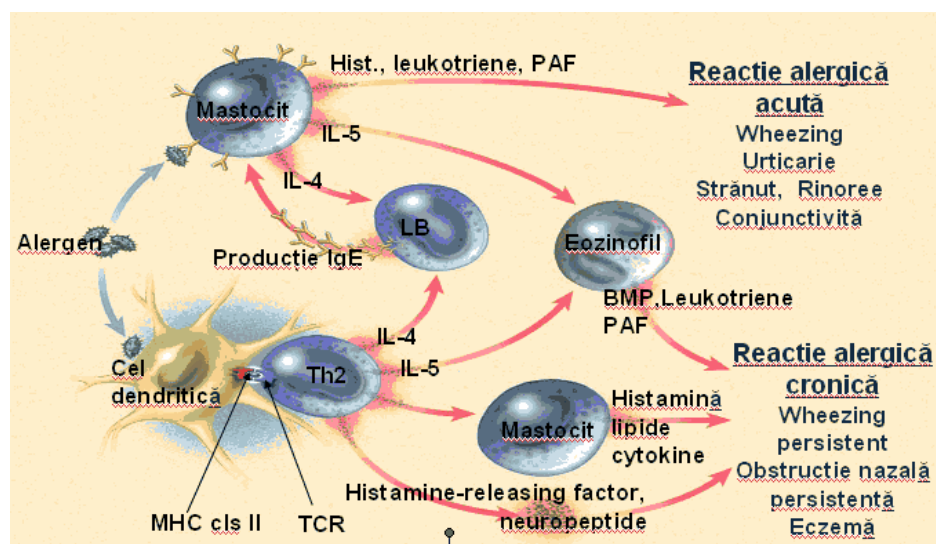


Fig.4. Fazele inflamației alergice după Mackay și Rosen (7).

Conceptul de boală inflamatorie a alergiei a fost demonstrat în numeroase studii. Diferențierea LTh0 în LTh2 după prezentarea antigenului de către APC, în prezența IL-4, este fenomenul care declanșază „cascada inflamației”. LTh2 migrează la locul inflamației prin intermediul CAM.

În afecțiunile alergice sunt exprimate o serie de CAM, care au fost larg descrise mai sus. Acestea au rolul de a favoriza migrarea celulelor proinflamatoare la locul inflamației, în principal a eozinofilelor. Mediatorii și citokinele eliberate din granulațiile eozinofilelor întrețin și amplifică inflamația, generând un proces cronic inflamator. Acest mecanism fiziopatogenetic a dus la existența conceptului de „inflamație minim persistentă”, care e prezentă la persoanele atopice chiar și atunci când nu sunt simptome (13,14).

Terapia bolilor alergice vizează atât simptomele cât și verigile patogenetice, inclusiv inflamația alergică. Antihistaminicele H1 sunt indicate în orice formă de manifestare a alergiei (6). Sunt considerate de primă intenție ca tratament în bolile alergice mediate de IgE, cum sunt rinita alergică (intermitentă și persistentă ușoară), și unele forme de urticarie cu sau fără angioedem. Uneori se asociază în terapia altor manifestări alergice cum sunt astmul bronșic, rinitele alergice severe, angioedemul alergic. Antihistaminicele H1 sunt medicamente care intră în schemele terapeutice alături de alte clase farmacologice (glucocorticoizi inhalatori, sistemici, topici, modifikatori de leucotriene, imunosupresoare) sau alte terapii imunologice (imunoterapia specifică cu alergen).

Antihistaminicele H1 de generația I au o structură puternic lipofilă și traversează bariera hemato-encefalică; pot penetra în sistemul nervos central și să producă efecte secundare cum sunt sedarea, amețeala, scăderea atenției și a capacității de concentrare. Odată cu apariția noii generații de antihistaminice, (cele nesedative) s-a făcut un pas important în terapia bolilor alergice. Antihistaminicele H1 de generația 2 sunt considerate nesedative, deși unii din pacienți pot percepe ușoare senzații de sedare.

Mecanismul principal de acțiune al antihistaminicelor H1 este acela de blocare a interacțiunii histaminei cu receptorii histaminergici de tip I și prin acest mecanism se realizează principalul efect terapeutic, cel antialergic. Cercetări ulterioare au demonstrat că unele antihistaminice H1, în special cele de generația II, prezintă și un efect antiinflamator(12). Antihistaminicele H1 prezintă efect inhibitor asupra producției de eicosanoizi, asupra eliberării de citokine, asupra formării și eliberării mediatorilor proinflamatori.

Unele antihistaminice au efect antiinflamator (mecanism încă insuficient cunoscut), scad recrutarea celulelor proinflamatoare și diminuează expresia CAM (13).

Antihistaminicele de generația II prezintă efect antiinflamator adițional celui antialergic. Acest efect a fost evaluat prin studii *in vitro*, teste pe modele animale și studii *in vivo*. Majoritatea efectelor observate în studiile *in vitro* au fost obținute la concentrații de sute de ori mai mari decât cele terapeutice.

Studiile *in vivo* au evidențiat diferențe semnificative privind eficacitatea antiinflamatorie cuantificabilă a diferitelor antihistaminice H1. Unii reprezentanți din a doua generație prezintă efect antiinflamator evident la doze terapeutice care este și relevant clinic: cetirizină, levocetirizină, loratadină, desloratadină, fexofenadină (16). Demonstrarea efectului antiinflamator asociat celui antialergic oferă noi ținte terapeutice în afecțiunile alergice.

Imunoterapia specifică cu alergen (SIT) este o metodă de terapie care schimbă cursul bolii alergice. Mecanismele SIT sunt complexe; modificarea răspunsurilor celulare tip TH2 s-ar realiza fie prin deviație imună (creșterea TH0/TH1) fie prin anergia celulelor T (scăderea TH2/TH0) fie mai probabil printr-o combinație a ambelor mecanisme (16,17). Imunoterapia specifică are și un efect de scădere a nivelului CAM în ser, acționând astfel asupra inflamației alergice la fel ca și terapia medicamentoasă (18,19,20).

În concluzie, moleculele de adeziune celulară sunt un marker important al inflamației alergice. Acestea ar putea fi utilizate în monitorizarea răspunsului terapeutic la pacienții alergici.

Bibliografie

1. BELLANTI JA.: Literature review: the best new articles in the speciality of allergy, asthma, and immunology, 2004-2005. *Allergy Asthma Proc.* 2006,27(3), 186-196.
2. DUMITRAȘCU D.: *Bolile atopice*, Ed. Med. Univ. "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca, 2002, 1-7.
3. CRISTEA V, CRISAN M.: *Imunologie Clinica*, Ed. Casa Cărții de Știință, 2002, 57-126
4. BOCHNER B. S.: Cellular Adhesion in Inflammation In *Middleton's Allergy Principles & Practice*, Sixth Edition. Ed. Mosby, 117-134.

5. CRISTEA V, CRISAN M.: *Imunologie Fundamentală*, Ed. Med. Univ. "Iuliu Hațieganu". Cluj Napoca, 2004, 81-104.
6. DUMITRAȘCU D.: *Prezent și viitor în bolile alergice*, Ed. Med. Univ. "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca, 2004, 112-122.
7. MACKAY IR, ROSEN FS.: Allergy and allergic diseases first of two parts, *N Engl J Med*, 2001, 344, 30-37.
8. KOWALSKI ML, ALAM R.: Signal transduction mechanisms as new targets for allergists: *Allergy* 2001, 56, 199-203.
9. RINEHART CA.: Advance molecular genetics biology, 566, <http://bioweb.wku.edu>
10. LUSTER A.D.: Chemokines chemotactic cytokines that mediate inflammation, *N Engl J Med*, 1998, 338, 436-445.
11. SCHWARTZ RH.: T cell anergy, *Ann. Rev. Immunol.*, 2003, 21, 305-334
12. MARSHALL GD JR. Therapeutic options in allergic disease: antihistamines as systemic antiallergic agents. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106, S303-309.
13. CIPRANDI G, RICCA V, TOSCA M, LANDI M, PASSALACQUA G, CANONICA GW.: Continuous antihistaminic treatment controls allergic inflammation and reduce respiratory morbidity in children with mite allergy. *Allergy*, 1999, 54, 358-365.
14. DUMITRĂSCU DM, NECULOIU D, CHIALDA L, DEJICA V, DEJICA ID.: Serum soluble ICAM-1 and VCAM in patients with allergic bronchial asthma and Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109, S118.
15. AGRAWAL DK, BERRO A, KREUTNER W, et al. Anti-inflammatory properties of desloratadine (DCL): effect on eosinophil chemotaxis, adhesion and release of superoxide anions, *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 104, S16-17.
16. SADE K., et al. The effect of specific immunotherapy on T-cell receptor repertoire in patients with allergy to house-dust mite, *Allergy*, 2003, 58, 430-434.
17. JUTEL M, AKDIS M, BLASER K, AKDIS CA.: Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T-cell tolerance and more, *Allergy*, 2006, 61, 796-807.
18. FERREIRA MB, DOS SANTOS MC, PALMA-CARLOS ML, PALMA-CARLOS AG.: Effect of specific immunotherapy versus loratadine on serum adhesion molecules. *Allerg Immunol (Paris)*, 2001, 33, 319-322.
19. SCADDING G.: Predicting and establishing the clinical efficacy of a histamine H1-receptor antagonist desloratadine, the model paradigm, *Clin Drug Invest.*, 2005, 25, 153-164.
20. VON ANDRIAN U, MACAY C.: T-Cell function and migration two sides of the same coin, *N Engl J Med*, 2000, 343, 1020-1034.

Adhesion molecules and allergic inflammation

ADRIANA BUJOR*, VICTOR CRISTEA*, DIANA DUMITRAȘCU*

Abstract

Allergic diseases are increasing in prevalence in economic develop countries. In the last 20 years the prevalence was doubled, so it is estimated that in general population 1 from 4 people will have an allergic disease in the next years (asthma, allergic rhinitis, food allergy, atopic dermatitis). The concept that allergy is an inflammatory disease is very well known and it was demonstrate in many studies. The role of adhesion molecules was shown in inflammation by stimulate migration of inflammatory cells to aggression place so those interfere in late faze of allergic inflammation. One of the most important markers of an inflammatory reaction is the accumulation of cells in the damaged tissue. Usually, in the late faze of allergic inflammation take place a massive influx with immune system's cells because of adhesion molecules activity such as ICAM-1, LFA, and VCAM-1.

Key words: adhesion molecules, inflammation, allergy, T helper 2 lymphocytes

OSTEOSINTEZA STABILĂ CU TIJE ELASTICE CENTROMEDULARE ÎN FRACTURILE COPILULUI – ASPECTE PARTICULARE

D. COSMA¹, DANA VASILESCU¹, I. NEGREANU¹, D. VASILESCU²

¹ Catedra de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică

² Catedra de Radiologie și Imagistică Medicală

UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Osteosinteza stabilă cu tije centromedulare elastice (OSTEC) este o tehnică nouă, minim invazivă, potrivită pentru tratamentul fracturilor la copil. Ea aproximează procesul fiziologic de consolidare a osului, fără deschiderea focarului de fractură.

De asemenea, traumatismul operator este minim datorită caracterului minim invaziv, iar volumul implantelor metalice este redus, oferind în același timp o stabilitate excelentă, în absența imobilizării gipsate.

Cuvinte cheie: fractură, copil, osteosinteză elastică, femur, tibie, humerus, radius

Fracturile de femur

Indicațiile OSTEC în fracturile de femur sunt copiii cu vârsta între 4 și 14 ani și fracturile de femur în cazul politratamentelor. (1)

Poziționare

Pacientul se poziționează pe masa ortopedică de tracțiune, adaptând mărimea gheții la mărimea piciorului copilului. Fluoroscopul este necesar pentru obținerea incidențelor AP și LL ale coapsei afectate și se plasează în afara acesteia, în așa fel încât să permită vizualizarea femurului de la nivelul șoldului până la genunchi. Obținerea reducerii se verifică din ambele incidențe, AP și LL, și, de asemenea, se face controlul rotației. (2)

Alegerea tijelor

Diametrul tijelor trebuie să respecte regula generală de alegere a tijelor. Ca și o variantă alternativă se poate folosi clasificarea următoare, care se corelează cu vârsta copilului:

- 6-8 ani: 3 mm diametru;
- 9-11 ani: 3,5 mm diametru;
- 12-14 ani: 4 mm diametru.

Lungimea tijelor este egală cu distanța de la cartilajul de creștere distal până la cartilajul de creștere al marelui trohanter. (3)

Fracturile diafizare

1/3 proximală și medie

În cazul fracturilor diafizare în 1/3 proximală și medie, se alege montajul în arc secant, cu tije introduse retrograd de la nivelul metafizei distale. În cazul fracturilor proximale, tije sunt încurbate la nivelul extremității proximale, în timp ce pentru fracturile mediodiafizare, încurbarea este la mijlocul tijelor. La sfârșitul operației, în cazul fracturilor transversale, fragmentele sunt impactate pentru a evita distracția reziduală,

care poate fi responsabilă pentru inegalitatea de lungime a membrelor inferioare. În cazul fracturilor oblice sau cominutive, extremitatea distală este îndoită și impactată în os pentru a evita telescoparea fragmentelor și migrarea tijelor.

Tendința naturală a acestor fracuri este de a produce o scurtare de 5-10 mm, imediat postoperator, care va fi compensată prin stimularea creșterii în timpul procesului de consolidare a fracturii. (4)

Fracturile distale

În cazul fracturilor distale, stabilizarea este mai dificilă și sunt posibile mai multe tipuri de montaje (5):

1. montaj retrograd în arc secant cu convexitatea ambelor tije la nivelul fracturii. Tijele sunt introduse în canalul medular fără încurbarea prealabilă, iar în momentul când distanța până la focarul de fractură este egală cu lungimea tijelor aflate în exteriorul osului, se realizează încurbarea lor;
2. montaj retrograd în arc secant, în care tije se încrucișează la un nivel proximal celui al focarului de fractură;
3. montaj anterograd cu tije în "C" și "S". Punctul de intrare se găsește la nivel subtrohanterian și ambele tije sunt introduse în așa fel încât extremitățile distale să fie divergente în cei doi condili femurali;
4. montaj combinat anterograd și retrograd.

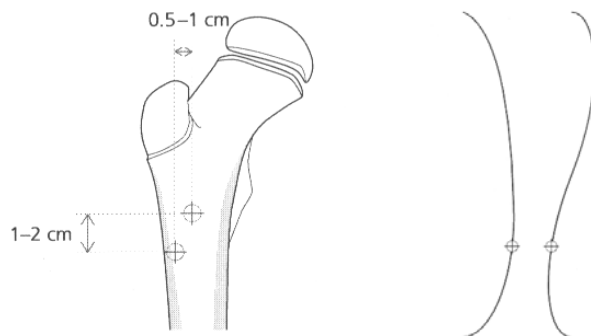


Fig. 1: Alegerea punctelor de intrare și modelarea tijelor în tehnica anterogradă

Fracturile metafizare

Fracturile de col femural nu au indicație pentru OSTEC datorită densității ridicate a osului trabecular la nivelul metafizei proximale a femurului care face dificilă avansarea și plasarea tijelor elastice. (5)

Fracturile metafizei distale pot fi stabilizate folosind tije elastice introduse prin tehnica anterogradă. (2, 3, 4)

Conduita postoperatorie

Pansamentul compresiv este menținut pentru câteva zile, timp în care se începe recuperarea prin contracții izometrice ale cvadricepsului. După câteva zile este permisă mobilizarea activă a membrului inferior, cu sprijin parțial folosind cârje.

După reînceperea mersului, se externează copilul, iar mersul cu încărcarea totală a membrului inferior este permis după 6 săptămâni.

Fizioterapia trebuie să se concentreze pe mușchiul cvadriceps, extensia și flexia genunchiului. În unele situații flexia genunchiului poate fi limitată datorită proeminenței extremității distale a tijelor. Fractura este complet consolidată după 4 luni și ablația implantelor poate fi planificată în timpul vacanței. Flexia genunchiului se recuperează integral în acest moment.

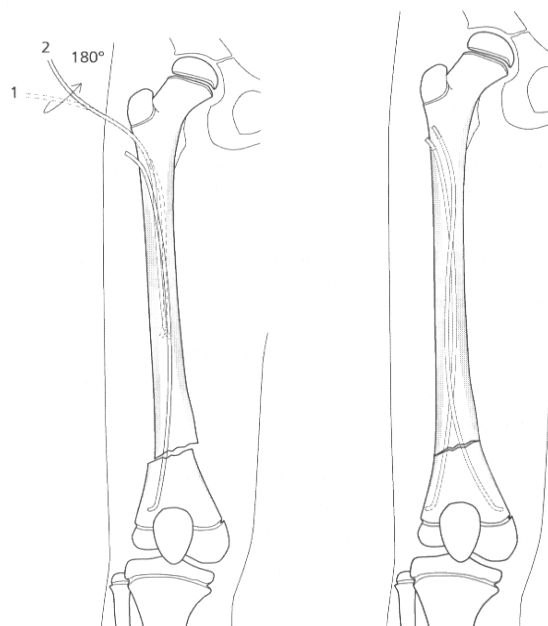


Fig. 2: OSTEC tehnica anterogradă în fracturile distale de femur

Fracturile de tibie

Poziționarea și pregătirea pacientului

Pacientul se poziționează pe masa ortopedică pentru a facilita reducerea. Prezența fluoroscopului este obligatorie pentru controlul intraoperator. Câmpul operator trebuie să includă obligatoriu și genunchiul. (2)

Introducerea tijelor

Tijele elastice sunt introduse întotdeauna într-o manieră anterogradă, la nivelul metafizei proximale, anterolateral și anteromedial. (3)

Diametrul tijelor variază între 2,5 și 4 mm, în funcție de vârsta pacientului. Utilizarea ciocanului pentru avansarea tijelor este permisă, dar utilizată cu precauție.

Calitatea reducerii este asigurată de diametrul tijelor și de gradul de încurbare prealabilă.

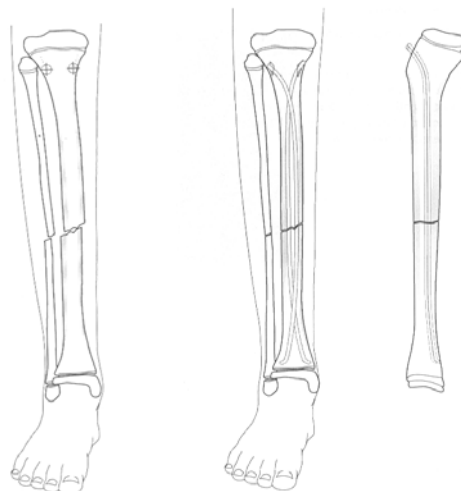


Fig. 3: Osteosinteza cu tije elastice în fracturile de tibie (tehnica anterogradă)

Tije nu trebuie impactate în osul spongios al metafizei distale până când reducerea nu este perfectă, pentru că altfel manevrele de corectare a reducerii pot destabiliza montajul.

Înainte de impactare se verifică rotația fragmentelor și, în cazul prezenței varusului rezidual, acesta se corectează prin încurbarea excesivă a unei tije. La sfârșitul operației, tracțiunea este relaxată și fragmentele impactate.

În cazul fracturilor cominutive, extremitățile proximale ale tijelor care rămân în exteriorul osului sunt îndoite la 90^0 și impactate în corticală pentru a preveni telescoparea fragmentelor.

Fracturile de humerus

Indicațiile OSTEAC în fracturile humerus sunt variabile în funcție de locul fracturii: metafiza proximală sau diafiză. În fracturile colului chirurgical al humerusului, OSTEAC este indicată pentru că reduce perioada de imobilizare necesară în cazul tratamentului conservativ. (6)

În cazul fracturilor diafizare, utilizarea tijelor elastice este indicată în prezența sau absența leziunilor de nerv radial.

Introducerea tijelor

Insertia tijelor se face după metoda retrogradă. Punctele de inserție se găsesc pe marginea laterală a zonei supracondiliene, având o direcție posterolaterală și înclinate proximal. Punctele de intrare se prepară cu ajutorul unui burghiu deoarece corticala în această zonă este foarte rezistentă. Diametrul tijelor variază între 2,5 și 3,5 mm, încurbate identic. Tije se introduc prin presiune manuală verticală și mișcări rotatorii. Dacă fractura din zona metafizară proximală nu poate fi redusă corespunzător, rotarea cu 180^0 a tijelor facilitează această reducere. Dacă totuși reducerea este imposibilă, se plasează o broșă Kirschner de reper în fragmentul proximal înaintea reducerii deschise. În cazul fracturilor diafizare oblice, este important să se evite părăsirea canalului medular de către tije și migrarea acestora posterior în șanțul nervului radial. După traversarea focarului de fractură cu ambele tije, acestea sunt impactate în osul spongios al metafizei proximale.

În cazul în care persistă o deformare reziduală, aceasta se corectează prin rotirea tijelor cu concavitatea înspre angulație.

La sfârșitul operației, tije sunt tăiate și ascunse subtegumentar, dar fără a produce iritații locale și a fi ușor de reperat la ablație. (2, 6)

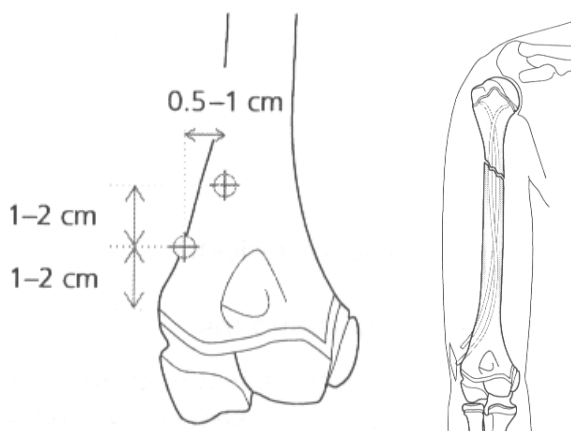


Fig. 4: Osteosinteza cu tije elastice în fracturile de humerus (tehnica retrogradă)

Indicații particulare

Prezența unui chist osos esențial în regiunea proximală a humerusului este o indicație pentru OSTEC. Indiferent dacă s-a produs sau nu fractura pe os patologic, tijele elastice cresc rezistența osului și favorizează vindecarea chistului.

Această indicație este valabilă și pentru chistele prezente în femurul proximal, cu deosebirea că, în acest caz, diametrul tijelor trebuie să fie mai mare.

Fracturile supracondiliene

Tijele elastice reprezintă o metodă elegantă de fixare a fracturilor supracondiliene la copil. Stabilitatea oferită de acestea permite renunțarea la imobilizarea gipsată, fără riscul deplasării secundare. Tijele sunt extraarticulare, riscul de artrită este eliminat, iar mobilizarea precoce este posibilă fără necesitatea ablației precoce a materialului de osteosinteză.

Tehnica operatorie

Tehnica operatorie necesită o coordonare perfectă. Pacientul este poziționat în decubit dorsal, cu membrul superior pe o masă radiotransparentă.

Se expune fața laterală a humerusului printr-o incizie longitudinală, sub nivelul inserției mușchiului deltoid. La acest nivel se practică două orificii oblice prin care se vor introduce tijele. Fiecare tijă se modelează prin încurbare prealabilă, iar vârful acestora trebuie să fie ascuțit.

Prima tijă se introduce prin orificiul distal, prin focarul de fractură, cu vârful orientat distal și posterior. A doua tijă se introduce într-o manieră asemănătoare, dar cu vârful orientat distal și anterior.

Ulterior se practică reducerea fracturii și, sub control fluoroscopic, prin menținerea cotului în flexie se avansează cu tijele câțiva milimetri în fragmentul distal. După ce tijele au pătruns în fragmentul distal 3-4 mm, montajul este suficient de stabil pentru a permite extensia cotului și aprecierea reducerii, în special unghiul Baumann. Pe incidența laterală se apreciază calitatea reducerii corticalei anterioare. Dacă reducerea este corespunzătoare, tijele se avansează în fragmentul distal până la limita cartilajului articular.

Extremitatea proximală a tijelor este îndoită și tăiată, pentru a nu leza tegumentul. După 3-4 zile de bandaj compresiv, membrul superior poate fi lăsat liber, în eșarfă, pentru 15 zile. După această perioadă, pacientul poate mobiliza cotul cu blândețe. Activitatea normală poate fi reluată după 4-6 săptămâni. (2)

Fracturile capului radial

Aceste fracuri sunt relativ rare (5% din totalul fracturilor la nivelul cotului). Fracturile capului radial pot compromite serios funcția cotului prin modificările mecanice și vasculare de la nivelul capului radial. Indicația pentru OSTEC o reprezintă fracturile capului radial cu angulație mai mare de 30°, care nu răspund la tratamentul ortopedic. (7)

Tehnica operatorie

Pacientul este poziționat în decubit dorsal cu membrul superior pe masa radiotransparentă. Pe marginea laterală a antebrăului, la 1 cm proximal de cartilajul de creștere distal al radiusului, se practică o mică incizie de cca. 1 cm. La acest nivel se realizează un orificiu de intrare cu ajutorul burghiului, având grijă să nu se lezeze vasele radiale.

Pentru fracturile capului radial se pregătește o tijă elastică cu diametrul cuprins între 1,5 și 2,5 mm. Vârful se îndoaie la 3-4 mm, în unghi de 30-45°, iar apoi tija este încurbată în porțiunea mijlocie.

Ulterior tija se avansează prin radius până la nivelul focarului de fractură. Poziționând cotul în extensie și antebrăul în pronație sau supinație, se descoperă poziția în care angulația apare ca având valoarea maximă. Când această

poziție este găsită, se orientează vârful tijei spre capul radial și se impactează în acesta cu ajutorul ciocanului.

În continuare se rotește tija elastică cu 180° , iar această mișcare va determina reducerea fracturii prin mobilizarea consecutivă a capului radial. Condilul lateral acționează ca o frână în calea supracorecției.

Dacă există o angulație de 80° sau mai mare, tija va părăsi metafiza radială deasupra capului radial, fără a-l angrena. În acest caz este nevoie de o manevră de reducere ortopedică, chiar și parțială, care va permite angrenarea tijei elastice în capul radial.

Când reducerea este completă, tija se lasă în poziția atinsă, iar mobilizarea cotului este posibilă având în vedere poziția extraarticulară a tijei.

Extremitatea distală a tijei este îndoită și tăiată, în așa fel încât să nu producă iritația tegumentului suprajacent. (2)

După câteva zile de bandaj compresiv, antebrațul este poziționat în eșarfă pentru 10-15 zile. După această perioadă este permisă mobilizarea cotului, iar activitatea normală este reluată după 3 săptămâni. Tija se extrage după 2-3 luni.

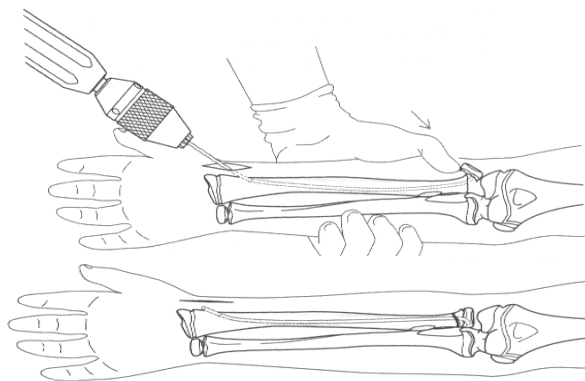


Fig. 5: OSTEC în fracturile capului radial

Fracturile antebrațului

Tratamentul ortopedic în fracturile antebrațului este acceptat, dar limitele permise ale angulației care se remodelează spontan sunt bine cunoscute. Dacă aceste limite sunt depășite sau în cazul eșecului tratamentului ortopedic, reducerea închisă și OSTEC își găsesc indicația în fracturile antebrațului. (2, 7)

Tehnica operatorie

Pacientul este poziționat în decubit dorsal cu antebrațul afectat pe masa radiotransparentă.

Diametrul tijelor folosite variază între 2,5 și 3 mm. Tija ulnară este aproape dreaptă, în timp ce cea radială are o curbura accentuată pentru a reface curbura pronatorie a radiusului.

Fixarea începe, de obicei, cu osul care este mai ușor de redus. Pentru radius punctul de intrare se găsește în metafiza distală, deasupra cartilajului de creștere distal, între tendoanele extensorului lung și scurt al policelui. Se evidențiază corticala osoasă printr-o mică incizie și se practică orificiul cu ajutorul țepușei. Orificiul se lărgeste prin mișcări circulare. Tija este introdusă în canalul medular până la focarul de fractură. Se practică reducerea fracturii și tija se avansează în fragmentul proximal sub control fluoroscopic.

Pentru ulnă se procedează asemănător, în manieră anterogradă, punctul de intrare găsindu-se pe marginea medială a olecranului. (7)

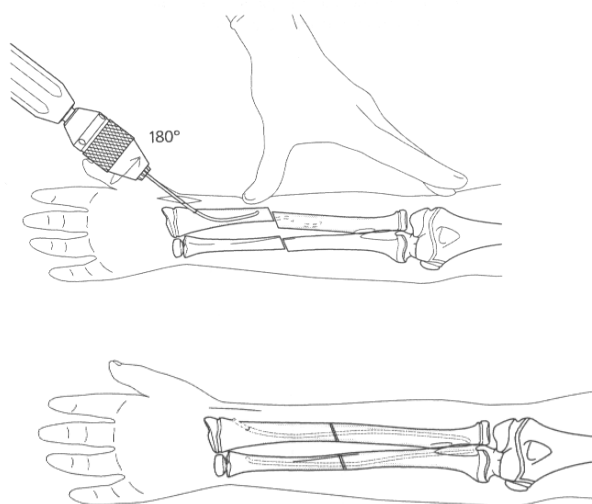


Fig. 6: Reducerea și osteosinteza cu țije elastice în fracturile oaselor antebrăului

Bibliografie

1. PAPAKOSTIDIS C., GROTZ M.R., PAPADOKOSTAKIS G., DIMITRIOU R., GIANNOUDIS P.V.: Femoral Biologic Plate Fixation. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 193-202.
2. HUNTER J.B.: The principles of elastic stable intramedullary nailing in children. *Injury*, 2005, 36, 20-24.
3. SALEM K.H., LINDEMANN I., KEPPLER P.: Flexible intramedullary nailing in pediatric lower limb fractures. *J Pediatr Orthop*, 2006, 26(4), 505-509.
4. BERGER P., DE GRAAF J.S., LEEMANS R.: The use of elastic intramedullary nailing in the stabilisation of paediatric fractures. *Injury*, 2005, 36(10), 1217-1220.
5. METAIZEAU J.P.: Stable elastic intramedullary nailing for fractures of the femur in children. *J Bone Joint Surg Br*, 2004, 86(7), 954-957.
6. KUBIAK E.N., EGOL K.A., SCHER D., WASSERMAN B., FELDMAN D., KOVAL K.J.: Operative treatment of tibial fractures in children: are elastic stable intramedullary nails an improvement over external fixation? *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(8), 1761-1768.
7. BADER M., SANZ L., WASEEM M.: Forearm fractures in children: Single bone fixation with elastic stable intramedullary nailing in 20 cases. *Injury*, 2006, 37(9), 923-924.

Elastic stable intramedullary nailing for fractures in children – specific applications

D. COSMA, DANA VASILESCU, I. NEGREANU, D. VASILESCU

Abstract

Elastic stable intramedullary nailing (ESIN) is a new minimal invasive technique, used for treatment of fractures in children. It approximates the physiological healing process of bone, without opening of the fracture site. Also, the operative stress is minimal because of its minimal invasive character, and the volume of implants is small, offering a very good stability without plaster cast immobilization.

Keywords: fracture, children, elastic nailing, femur, humerus, tibia, radius

SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN DE TIP OBSTRUCTIV ȘI FICATUL GRAS NONALCOOLIC

DOINA TODEA¹, DOREL SÂMPELEAN², ANDREEA HERESCU³,
LOREDANA ROȘCA³, DAN PERJU⁴

¹ Catedra de Pneumologie, UMF Cluj Napoca

² Spitalul Universitar CFR, Medicală IV Cluj Napoca

³ Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie "Leon Daniello" Cluj Napoca

⁴ Catedra de Medicină Legală, UMF Cluj-Napoca

Rezumat

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) reprezintă o afecțiune respiratorie cu o frecvență în continuă creștere în rândul populației generale, cu repercursiuni asupra întregului organism. În ultimul timp, în literatura de specialitate s-a încercat identificarea rolului SASO ca și trigger în mecanismele fiziopatologice ale ficatului gras nonalcoolic (NAFLD). Scopul acestei lucrări este de a evidenția aspectele fiziopatologice comune ale SASO și NAFLD, în vederea stabilirii implicării sindromului de apnee în evoluția steatozei hepatice către steatohepatită nonalcoolică.

Cuvinte cheie: sindromul de apnee în somn de tip obstructiv, ficatul gras nonalcoolic, fiziopatogeneză.

Sindromul de apnee în somn este o afecțiune respiratorie caracterizată prin pauze respiratorii repetate, frecvente în timpul somnului, cu o durată mai mare de 10 secunde. Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor de Somn, elaborată în 2005 de către American Academy of Sleep Medicine, *apneea de tip obstructiv* se caracterizează prin episoade repetate de obstrucție a căilor aeriene superioare pe parcursul somnului, cu creșterea consecutivă a efortului respirator (prin menținerea activității musculaturii toraco-abdominale). În ultimii ani s-au realizat numeroase studii epidemiologice care sugerează strânsa corelație dintre SASO și obezitate (1), respectiv asocierea, independentă de obezitate, a SASO cu hipertensiunea arterială (2) cu creșterea riscului cardiovascular (3); cu dislipidemia (4); cu insulinorezistența, alterarea toleranței la glucoză și cu riscul de dezvoltare a diabetului zaharat (5). Într-un cuvânt, asocierea cu toate componentele sindromului metabolic.

Pornind de la ideea că SASO reprezintă o afecțiune frecventă la pacienții obezi, și cunoscându-se că marea majoritate a pacienților obezi asociază și afectare hepatică de tipul ficatului gras nonalcoolic, în anul 2000 s-a realizat primul studiu care a urmărit funcția hepatică la pacienții evaluați pentru SASO. Scopul acestui studiu a fost reprezentat de determinarea implicării sindromului de apnee în NAFLD, mai precis dacă SASO reprezintă un factor de risc pentru leziunile hepatice, independent de obezitate, și dacă da, care sunt mecanismele implicate (6).

Ficatul gras nonalcoolic este o afecțiune tot mai explorată în ultimul timp. Încă de la recunoașterea sa, în 1980 (7), s-a observat asocierea lui cu obezitatea, diabetul zaharat tip 2, dislipidemia și insulinorezistența (8), adică cu mare parte dintre componentele sindromului metabolic. NAFLD cuprinde un spectru larg de afecțiuni,

plecând de la steatoza hepatică simplă, trecând prin steatohepatita nonalcoolică (NASH) și până la ciroză și reprezintă cea mai frecventă cauză de afectare hepatică cronică în societatea modernă (9).

În SASO, datorită episoadelor repetate de obstrucție a căilor aeriene din timpul somnului, fluxul de aer este întrerupt, crește efortul respirator, având ca și consecință apariția hipoxemiei intermitente. Acest fenomen duce la activarea sistemului nervos vegetativ simpatic, la inflamație sistemică, disfuncție endotelială consecutivă, la apariția stress-ului oxidativ, a rezistenței la insulină și nu în ultimul rând a hiperleptinemiei (3).

Patogeneza NAFLD are la bază teoria celor „două lovituri” (10), care constă în dezvoltarea steatozei hepatice (prima lovitură, “first hit”), care crește sensibilitatea ficatului la o a doua lovitură (“second hit”), ceea ce duce la leziuni hepatocitare, inflamație și în final la fibroză. Cea de-a doua lovitură se realizează prin mai multe căi și anume: stress-ul oxidativ indus de către peroxidarea lipidică; leziuni mediate de către citokinele proinflamatorii și nu în ultimul rând eliberarea din țesuturile adipoase a unei cantități crescute de acizi grași liberi.

Studii anterioare au arătat strânsa legătură dintre SASO și sindromul metabolic, cu toate componentele sale. S-a raportat, de asemenea, că 40-100% dintre pacienții cu NASH sunt obezi și că 21-55% au asociat diabet zaharat tip 2 (10). Studii și mai recente au evidențiat faptul că insulinorezistența este prezentă la aproape toți pacienții cu NAFLD, indiferent de coexistența cu toleranța alterată la glucoză sau obezitatea, sugerând că NAFLD/NASH reprezintă o manifestare hepatică a insulinorezistenței, deci a sindromului metabolic (8). S-a încercat astfel introducerea unei noi ipoteze, și anume aceea că SASO ar putea juca un rol important în evoluția NAFLD de la stadiul de simplă încărcare grasă hepatică (steatoză) la acela de inflamație hepatică (steatohepatită), sindromul de apnee identificându-se astfel cu cea de-a doua lovitură descrisă în patogeneza NAFLD.

Acumularea de lipide în interiorul hepatocitelor (steatoza hepatică, „prima lovitură”), în cea mai mare parte sub formă de trigliceride, este secundară insulinorezistenței, alterării metabolismului lipidic și dietei bogate în grăsimi (11, 12). Aici un rol important îl joacă leptina, o citokină secretată de celulele adipoase ca răspuns la acumularea de lipide. Leptina circulă prin sânge sub formă liberă sau legată de proteine fixatoare de leptină. Odată cu creșterea în greutate, ea acționează prin legarea de receptori specifici de la nivelul hipotalamusului, inhibând sinteza neuropeptidului Y, un puternic stimulator al poftei de mâncare. Astfel se stimulează sistemul nervos simpatic și crește eliberarea de energie. Leptina acționează și la nivelul țesuturilor periferice, inhibând lipidele intracelulare prin reducerea sintezei de acizi grași și trigliceride și prin creșterea concomitentă a oxidării lipidice. Aceste efecte asupra metabolismului lipidic pot fi mediate printr-un efect inhibitor al leptinei asupra activității acetil-coA carboxilazei, o enzimă implicată în sinteza acizilor grași. Majoritatea pacienților obezi au nivele crescute ale leptinei circulante, indicând faptul că obezitatea este o stare leptin-rezistentă (13), secundară unor anomalii ale receptorilor pentru leptină de la nivelul hipotalamusului. Și cum obezitatea este frecvent asociată cu ficatul gras, putem afirma că leptino-rezistența reprezintă o caracteristică a patogenezei NAFLD.

Gena leptinei se exprimă în regiunile corticale implicate în controlul respirației. Concentrația serică crește ca răspuns la hipoxie, independent de masa țesutului adipos. Administrarea de leptină la șoareci influențează arhitectura somnului. Șoarecii mutați, cu deficit de leptină circulantă, dezvoltă depresii respiratorii cu creșterea PaCO₂. Administrarea de leptină la aceste animale determină creșterea ventilației și îmbunătățirea funcției pulmonare. Acest lucru sugerează că și SASO este o afecțiune leptin-rezistentă (13). De asemenea, s-a observat că șoarecii mutați, cu deficit de leptină, care au fost supuși unei desaturări a oxihemoglobinei la o frecvență de 60 evenimente pe oră, mimând un SASO sever, timp de mai multe luni, au dezvoltat acumulări hepatice crescute de grăsimi (12).

Studiile din literatură au observat că pacienții obezi cu SASO au niveluri crescute de leptină comparativ cu grupurile de control cu același indice de masă corporală (IMC). De asemenea, sub tratamentul cu CPAP (continuous positive airway pressure) timp de 6 luni s-a observat o reducere a nivelului de leptină și o scădere a adipozității viscerale. Tratamentul cu CPAP poate duce la reversibilitatea anormalității receptorilor pentru leptină, restabilind sensibilitatea receptorilor pentru leptină și astfel având rol în reversibilitatea mecanismelor fiziopatologice ale obezității, ficatului gras nonalcoolic și SASO (6).

Insulinorezistența (IR) este considerată și ea o „primă lovitură” în patogeniza NAFLD, ducând la acumularea în exces a acizilor grași liberi la nivel hepatic. Diverse studii epidemiologice au arătat că pacienții cu NAFLD au același grad de IR ca și cei cu diabet zaharat tip 2, în ceea ce privește distribuția periferică a glucozei și supresia lipolizei, în ciuda unui flux hepatic crescut de acizi grași liberi și a sintezei de trigliceride (7). NAFLD se întâlnește la 50-70% dintre persoanele cu diabet zaharat tip 2, și la 95% dintre cele obeze. În ceea ce privește relația dintre IR și steatoza hepatică, lipsa supresiei lipolizei poate crește aflulul de acizi grași în ficat, cu creșterea consecutivă a trigliceridelor.

Este binecunoscut rolul insulinorezistenței în SASO, prezența hipoxemiei recurente și a descărcărilor simpatiche nocturne anormale, secundare acesteia, fiind considerate drept mecanisme mediatore în relația cauzală dintre IR și SASO. Totodată, numeroase date din literatură arată că IR este reversibilă sub tratamentul cu CPAP la pacienții cu SASO (6).

Ipoteza celei de-a „doua lovitură” sugerează faptul că unele dintre persoanele cu steatoză hepatică pot dezvolta steatohepatită datorită efectelor directe ale stress-ului oxidativ (9), care poate fi cauzat de către disfuncția mitocondrială, activarea citocromului P450 sau acumularea hepatică de fier.

Speciile de oxigen reactiv (ROS), mediatorii ai peroxidării lipidice, joacă rolul principal în patogeniza NASH, din numeroase motive. În primul rând ROS și peroxidarea lipidică explică toate caracteristicile histologice ale NASH. Peroxidarea plasmei și a membranelor intracelulare poate cauza în mod direct necroze/apoptoze celulare și megamitocondrie, în timp ce ROS pot produce moarte celulară prin exprimarea Fas-ligand-ului în hepatocite. Producții finali de metabolism ai peroxidării lipidice se pot lega covalent de proteinele hepatice, formând legături capabile să inițializeze răspunsuri imune ce pot produce lezări celulare, totodată având rol și în formarea corpilor Mallory, respectiv în stimularea chemotactismului neutrofil. Rolul important al peroxidării lipidice în patogeniza NASH explică de asemenea asocierea dintre severitatea steatozei și riscul de necroinflamație și fibroză, deoarece se cunoaște faptul că, atât la animalele studiate, cât și la persoanele cu NASH, gradul de peroxidare lipidică se corelează cu severitatea steatozei (10).

Date din literatură arată că disfuncția mitocondrială este prezentă la pacienții cu NASH. Prezența megamitocondriei, care conține incluziuni cristaline liniare, la majoritatea pacienților cu NASH, este raportată în diverse studii (8, 10). Semnificația acestor incluziuni este încă incertă, dar se presupune că ele reprezintă fie un mod de adaptare, fie o dovadă a leziunii mitocondriale secundare sintezei crescute de ROS și/sau TNF- α . S-a sugerat că creșterea β -oxidării mitocondriale a acizilor grași liberi poate reprezenta o sursă importantă de ROS în NASH. Datorită efectului inhibitor al TNF- α asupra fluxului de electroni de-a lungul lanțului respirator, orice cauză care determină creșterea sintezei hepatice a acestuia la pacienții cu NASH va duce la creșterea producției mitocondriale de ROS.

La examinarea pieselor de biopsie prelevate de la pacienții cu NASH s-a observat o creștere a exprimării hepatice a citocromului P450 și mai exact a componentei CYP2E1. Insulinorezistența, asociată cu o activitate crescută a CYP2E1, se pare că mediază distrucția hepatocitară în NASH. De asemenea, activarea sistemului citocrom P450 poate reprezenta un mecanism adițional de generare de ROS în NASH (7, 10).

Fierul liber catalizează conversia hidrogen peroxidului la radicali hidroxil foarte reactivi, putând astfel explica asocierea dintre indicele hepatic crescut al fierului și fibroza din NASH (10). Studiile ulterioare nu au putut confirma însă această asociere.

O altă cauză probabilă de evoluție a NAFLD spre NASH este reprezentată de lezarea hepatocitară mediată de către citokine. În steatohepatită, citokinele, în special TNF- α , sunt produse de către celulele Kupffer, ca răspuns la endotoxinele secretate la nivel intestinal (9). Sensibilitatea crescută la endotoxinele intestinale se datorează profilului hepatic al citokinelor (niveluri reduse de IL-10 și crescute de TNF γ) care sensibilizează ficatul la efectele TNF- α . O parte din efectele TNF- α sunt mediate prin creșterea producției de ROS mitocondrial. Citokinele pot fi produse și de către hepatocite, ca răspuns la creșterea depozitelor de acizi grași liberi, sau de către macrofagele țesutului adipos. Citokinele sunt capabile să producă toate caracteristicile clasice ale NASH, incluzând moartea celulară/apoptoza (TNF- α), chemotaxia neutrofilelor (IL-8), activarea celulelor stelate hepatice (TNF- α , TGF- β) și apariția corpiilor Mallory (TGF- β). Studii recente au sugerat că nivelurile scăzute de adiponectină, o importantă citokină (cu rol antisteatozic și antiinflamator) produsă de către adipocite, pot contribui la steatoza și inflamația din NAFLD.

În aceste condiții, fibroza apare ca un răspuns normal, de vindecare, la inflamația și lezarea hepatocitară, deși date noi sugerează că factorii legați de obezitate și insulinorezistența per se pot avea rol direct fibrogenic. Aici sunt incluse insulina și glucoza (prin stimularea eliberării de CTGF – connective tissue growth factor din celulele hepatice stelate) și alte adipokine sintetizate și eliberate de către adipocite, inclusiv angiotensinogenul, norepinefrinele și leptina (9).

Date din literatură sugerează că SASO poate juca un rol important în patogeneza NASH, pe de o parte datorită faptului că episoadele de hipoxie urmate de reoxigenare întâlnite în timpul apneilor obstructive pot induce producerea de radicali liberi de oxigen, iar pe de altă parte datorită relației dintre IA/H (indice de apnee/hipopnee, numărul total de apnee și hipopnee per ora de somn) și necroza lobulară sau fibroza evidențiate la biopsia hepatică. Un posibil mecanism ar putea fi activarea CZP2E1, care se pare că se corelează semnificativ cu hipoxemia nocturnă și cu nivelurile serice ale insulinei la pacienții fără diabet, cu NASH demonstrată prin biopsie (6). Pacienții cu SASO au o capacitate antioxidantă redusă, evidențiată printr-un nivel scăzut al statusului antioxidant total, al vitaminelor A și E, precum și prin activitatea crescută a GGT (14).

Leziunile hepatice pot fi și un rezultat al acțiunii directe a hipoxemiei asupra celulelor hepatice. Pentru a explora modul în care hipoxemia intermitentă din SASO poate determina creșterea depozitelor lipidice de la nivel hepatic, s-a efectuat biopsia hepatică, urmărindu-se exprimarea genelor lipogenezei, reglate de către SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein 1), cu confirmarea răspunsului genelor lipogenezei și cu creșterea mRNA SREBP-1 (12). SREBP-1 este considerat cel mai important factor de reglare al colesterolului și al homeostaziei lipidelor. SREBP-1c induce sinteza de gene lipogene, fără afectarea genelor colesterolului, în timp ce SREBP-1a crește colesterolul și trigliceridele, iar SREBP-2 crește doar sinteza de colesterol. Dieta inadecvată și insulinorezistența s-au dovedit a perturba hemostazia hepatică a lipidelor, și este aproape sigur că și SASO, prin fenomenele de hipoxemie alternând cu reoxigenare, influențează acest proces (12). Rolul SREBP-1 este foarte important. Dacă SREBP-1a sau SREBP-1c sunt considerate esențiale în apariția tulburărilor lipidice secundare hipoxemiei intermitente, mai trebuie ca tehnologii genetice moderne să stabilească dacă acest proces necesită prezența insulinorezistenței sau dacă hipoxemia intermitentă poate perturba homeostazia hepatică independent de reversibilitatea insulinorezistenței sau de modificările care apar în activitatea insulinei.

În ceea ce privește efectele terapiei cu CPAP la persoanele cu SASO asociat cu NASH, date din literatură arată că tratamentul cu CPAP îmbunătățește parțial apărarea antioxidantă prin creșterea nivelului statusului antioxidant total (14) și prin scăderea nivelului transaminazelor și al GGT (15).

În concluzie, deși studiile efectuate până în prezent au încercat să demonstreze că SASO reprezintă un factor de risc pentru valorile anormale ale enzimelor hepatice, independent de IMC și că, de asemenea, joacă un rol important în patogeniza NAFLD/NASH prin creșterea insulinoresistenței și/sau prin efectul direct al hipoxemiei intermitente și al stress-ului oxidativ, alte studii trebuie efectuate pentru a evalua prevalența SASO la pacienții cu afectare hepatică, pentru a stabili importanța SASO în patogeniza NAFLD (inclusiv dacă sindromul de apnee, prin mecanismele sale patogenetice poate fi considerat o „a doua lovitură” în evoluția NAFLD către NASH) și nu în ultimul rând dacă tratamentul SASO cu CPAP poate îmbunătății sau chiar opri progresia leziunilor hepatice spre fibroză și ciroză hepatică.

Bibliografie

1. TATSUMI K, KASAHARA Y, KORUSU K, ET AL: Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005, 127: 716-721.
2. PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M, SKATRUD J: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000, 342: 1378-1384.
3. MCNICHOLAS WT, BONSIGNORE MR: Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007, 29: 156-178.
4. CIFTCI TU, KOKTURK O, BUKAN N, BILGIHAN A: Leptin and Ghrelin Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiration* 2005, 72: 395-401.
5. PUNJABI NM, SHAHAR E, REDLINE S, ET AL: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance and insulin resistance. *Am J Epidemiol* 2004, 160: 521-530.
6. TANNE F, GAGNADOUX F, CHAZOUILERES O, ET AL: Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005, 41: 1290-1296.
7. BLOOMGARDEN ZT: Non-alcoholic fatty liver disease and malignancy as complications of insulin resistance. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2005, 3: 316-327.
8. MARCHESINI G, BUGIANESI E, FORLANI G, ET AL: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003, 37: 917-923.
9. DE ALWIS W, DAY CP: Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2007, 27: 44-54.
10. DAY CP: Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002, 16: 663-678.
11. ANGULO P, LINDOR KD: Non-alcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005, 172: 899-905.
12. VEASEY S: Obstructive sleep apnea: wreaking havoc with homeostasis. *J. Appl. Physiol* 2005, 99: 1634-1642.
13. MARIK PE: Leptin, obesity and obstructive sleep apnea. *Chest* 2000, 118: 569-571.
14. BARCELO A, BARBE F, TIE LA PENA M, VILA M, PEREZ G, PIEROLA J, DURAN J, AGUSTI AGN: Antioxidant status in patients with sleep apnea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006, 27: 756-760.
15. CHIN K, NAKAMURA T, TAKAHASHI K, SUMI K, OGAWA Y, MASUZAKI H, MURO S, HATTORI N, MATSUMOTO H, NIIMI A, CHIBA T, NAKAO K, MISHIMA M, OHI M: Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med* 2003, 114: 370-376.

Obstructive sleep apnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease

**DOINA TODEA, DOREL SÂMPELEAN, ANDREEA HERESCU,
LOREDANA ROȘCA**

Summary

Obstructive sleep apnea (OSA) is a respiratory disease with a continuously growing frequency among general population, with consequences that affects the entire body. Lately, many authors have tried to identify the role of OSA as a trigger of the physiopathological mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). The purpose of this paper is to point out the common physiopathological aspects of OSA and NAFLD, in order to establish if OSA plays any part in the evolution of hepatic steatosis to nonalcoholic steatohepatitis.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, physiopathology.

CARDIOPATIA BOLNAVILOR HEMODIALIZAȚI CRONIC: EVALUARE CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ, TRATAMENT, PROGNOSTIC

F. CIOVICESCU, C. DUNCEA, D. RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, N. CONSTANTEA

Clinica Medicală V, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Examenul clinic reprezintă primul pas în evaluarea cardiopatiei bolnavului uremic și vizează evidențierea simptomelor și semnelor de insuficiență cardiacă, la care se pot adăuga cele de ischemie miocardică. Explorarea bolnavului dializat cu afectare cardiacă implică o paletă largă de examinări, de la cele clasice (electrocardiografia, examenul radiologic toracic, examinări biochimice etc.) la altele moderne, sensibile, dar cu accesibilitate mai restrânsă (explorări radioizotopice, angiografia coronariană, rezonanța magnetică etc.). Ecocardiografia reprezintă metoda cea mai importantă de evaluare a cardiomiopatiei uremice, cu implicații terapeutice și prognostice. Măsurile terapeutice aplicabile factorilor de risc cardiovascular din uremie trebuie să fie completate de abordarea particulară a insuficienței cardiace congestive. Existența hipertrofiei ventriculare stângi și a insuficienței cardiace, cu sau fără ischemie miocardică, reprezintă factori de prognostic rezervat pentru bolnavii aflați în program de hemodializă cronică.

Cuvinte cheie: cardiomiopatie uremică, hipertrofie ventriculară stângă, ischemie miocardică, insuficiență cardiacă congestivă, hemodializă.

Introducere

Suferința cardiacă din uremie reprezintă o realitate a practicii medicale, având semnificația unui risc cardiovascular foarte crescut. De aceea, diagnosticarea ei a devenit o necesitate pentru bolnavul dializat. Elementele definitorii pentru diagnostic sunt hipertrofia ventriculară stângă, insuficiența cardiacă congestivă și ischemia miocardică. Evaluarea clinică, dar mai ales paraclinică a cardiomiopatiei uremice precizează tipul și gradul afectării cardiace, rezerva funcțională miocardică, precum și prognosticul bolii. Pe de altă parte, este posibilă o abordare terapeutică optimă, particularizată statusului uremic și factorilor etiopatogenetici predominant implicați. Prezența hemodializei reprezintă un aspect important, cu implicații în tehnicile de diagnostic și în mijloacele de tratament.

Evaluare clinică

Insuficiența cardiacă: diagnosticul clinic este ușor și are semnificația unui stadiu avansat de evoluție a cardiomiopatiei (CMP) uremice, în special pentru clasele funcționale NYHA III/IV. Dispneea progresivă de efort sau paroxistică, alături de semnele de stază venoasă pulmonară și sistemică, cianoza, galopul ventricular, sunt

evocatoare pentru diversele forme de insuficiență ventriculară stângă (IVS) (de repaus, de efort, astmul cardiac, edemul pulmonar acut) sau pentru insuficiența cardiacă congestivă (ICC). Prezintă importanță momentul instalării sau exacerbarii acestor manifestări (relația cu stadiul insuficienței renale cronice și cu hemodializa), precum și evidențierea altor condiții cu importanță etio-patogenetică: hipertensiunea arterială (HTA), diabetul zaharat, anemia, fistula arterio-venoasă, suflurile cardiace, tulburările de ritm cardiac, cardiopatia ischemică clinic manifestă.

Ischemia miocardică: induce adesea al treilea zgomot cardiac, produs de umplerea ventriculului stâng (VS) cu complianță redusă. O altă manifestare a ischemiei constă din suflul telesistolic apexian, datorat disfuncției mușchilor papilari cu insuficiență mitrală consecutivă, prin prolaps valvular mitral. Acest suflu trebuie diferențiat de cel nespecific protosistolic, localizat parasternal stâng (spațiul intercostal II/III), frecvent în insuficiența renală cronică (IRC). Suflul protosistolic apare datorită circulației hiperdinamice (anemia, șuntul arterio-venos), precum și în legătură cu scleroza/calcificarea valvelor aortice [1]. Diagnosticul clinic al cardiopatiei ischemice implică tipic durerea coronariană, încadrabilă în diverse forme de manifestare: angina pectorală de efort stabilă, angina pectorală instabilă (de repaus, de efort agravată, de novo, nocturnă Prinzmetal, precoce postinfarct miocardic), sau infarctul miocardic acut (IMA). Uneori, durerea este atipică sau are localizări neobișnuite. Alteori, ischemia miocardică nu se manifestă prin durere, ci prin tulburări de ritm sau prin semne de insuficiență cardiacă. Lipsa oricăror simptome nu exclude cardiopatia ischemică [2].

Evaluare paraclinică

Examenul radiologic toracic: în insuficiența cardiacă evidențiază edemul interstițial, redistribuția vascularizației, semnele de hipertensiune în circulația pulmonară, cardiomegalia (globală sau doar pe seama VS). Atunci când profilul radiologic al cordului este normal, în ciuda congestiei venoase pulmonare, se suspicionează disfuncția diastolică a VS [1]. Alte semne radiologice de afectare cardiacă sunt cordul mare akinetic (sugestiv pentru colecția pericardică) și calcificările coronariene sau valvulare.

Electrocardiografia: modificările EKG în repaus au o valoare diagnostică limitată la pacienții uremici, deoarece în IRC tulburările de repolarizare sunt frecvente și nespecifice. De asemenea, tulburările specifice de repolarizare pot fi modificate de către diselectrolitemii, iar o EKG „normală” nu poate exclude cardiopatia ischemică. Undele T negative semnifică ischemia sau sunt secundare hipertrofiei ventriculare stângi (HVS), dar pot să apară și în pericardita uremică. Semnificative pentru diagnostic sunt sechelele de infarct miocardic (unde Q, unde R amputate).

Un element important de diagnostic îl reprezintă HVS, evidențiată în mare parte din cazuri.

Contribuția cea mai mare a EKG se referă la diagnosticul aritmiilor. La dializați se întâlnește o mare diversitate de tulburări de ritm și conducere, a căror gravitate și rezolvare terapeutică depinde de analiza EKG: extrasistolele ventriculare și supraventriculare, fibrilația atrială, tahicardiile paroxistice, blocurile de ramură și atrio-ventriculare, torsada vârfurilor sau chiar fibrilația ventriculară și asistolia. Multe dintre acestea apar pe fondul tulburărilor electrolitice, al intervalului QT prelungit sau al intoxicației digitale, acestea având expresie EKG și sancțiuni terapeutice aparte [1].

Pentru diagnosticarea aritmiilor și a ischemiei silențioase, este de preferat monitorizarea EKG ambulatorie Holter pe 24h. Având în vedere importanța terapeutică și prognostică a ischemiei silențioase, metoda are importanță în investigarea bolnavilor fără dureri toracice, dar cu alte elemente sugestive de afectare cardiacă. Răspunsul la terapia antiaritmică este evaluat optim prin examenul Holter EKG.

Examinări biochimice: vizează în special documentarea diselectrolitemiilor la dializați, știut fiind că hipopotasemia, creșterea calciului ionic și hipomagneziemia favorizează aritmiile, în special pe cele induse de dializă. Profilul acido-bazic are importanță în combaterea acidozei din uremie, iar dozarea parathormonului (PTH) este utilă în situația calcificărilor extinse [3]. Nivelul seric al albuminei și anumiți microelemente (Zn, Cu, Se, Co, Fe) oferă sugestii etiopatogenetice. Gradul de anemie necesită o atentă monitorizare, având în vedere rolul în patogeneza CMP din uremie, precum și dovezile privind regresia HVS sub tratament. Factorul de creștere hepatocitar (FCH) este o citokină cu proprietăți cardioprotectoare, a cărei concentrație serică este crescută semnificativ la bolnavii cu IRC terminală. Nivelul seric crescut al FCH la dializați se asociază cu prezența HVS concentrice [4]. Dozarea endotelinei-1 poate indica gradul riscului cardiovascular [5].

Testarea de efort: evidențierea EKG a subdenivelării segmentului ST constituie dovada ischemiei miocardice. În IRC testul de efort este limitat în diagnostic de prevalență mare a modificărilor EKG de repaus. În plus, toleranța la efort a uremicilor este limitată de către dispnee și epuizarea fizică rapidă, datorită disfuncției musculo-scheletale, acidozei, anemiei și disfuncției VS. Absența creșterii TA în timpul efortului fizic este considerată un indicator de severitate a bolii coronariene, iar hipotensiunea arterială indică disfuncția miocardică severă. Creșterea amplitudinii undelor R la efort ar semnifica dilatarea VS indusă de ischemia miocardică însă, la dializați, amplitudinea complexului QRS se corelează invers cu volumul ventricular [1].

Atunci când testul de efort este neinterpretabil, se poate recurge la **angiografia cu technetium-99m**, care indică în plus tulburările de cinetică a pereților VS în timpul exercițiului, induse de ischemie.

Datorită limitelor de efectuare a testului de efort la dializați, se recurge la **ecocardiografia de stress** cu agenți farmacologici (dobutamină, dipiridamol, adenozină), cu importanță în diagnosticul și localizarea ischemiei miocardice, aprecierea rezervei funcționale cardiace și a prognosticului CMP cu dilatație.

Scintigrafia de perfuzie miocardică: efectuată cu thallium-201, această examinare este indicată acelor pacienți cu test de efort neconcludent, sau care nu pot efectua efortul fizic. Metoda are o valoare redusă în diagnosticarea cardiopatiei ischemice la dializați, datorită prezenței blocurilor de ramură, fibrilației atriale, disfuncției diastolice, CMP hipertrofice sau dilatative, care pot induce rezultate fals pozitive [1].

Rezonanța magnetică: examinare de înaltă performanță, capabilă să evalueze o serie de parametri anatomo-funcționali ai VS: volumul telediastolic, volumul telesistolic, fracția de ejeție, debitul cardiac, masa miocardului, fibroza miocardică. De aceea, constituie un mijloc util de identificare a CMP la pacienții cu IRC tratată prin hemodializă, având însă dezavantajul costului ridicat [6].

Angiografia coronariană: este considerată „standardul de aur” pentru diagnosticul bolii ischemice coronariene. La renali, beneficiile potențiale trebuie puse în balanță cu riscurile și complicațiile cunoscute. Indicația cea mai frecventă este evaluarea obstrucției coronariene, înainte de intervențiile chirurgicale coronariene sau non-cardiace. Unii autori recomandă efectuarea coronarografiei la pacienții asimptomatici propuși pentru transplant renal, pentru a-i identifica pe cei cu risc înalt. Indicația clară pentru angiografia coronariană o reprezintă durerea retrosternală atipică, posibil de natură ischemică, la pacienții tineri cu teste de explorare non-invazivă neconcludente. Este necesară îndepărtarea substanței de contrast prin dializă, imediat după examinarea angiografică [1].

Mappingul cardiac: metodă de utilitate restrânsă, indicată pentru studii aritmiilor refractare și pentru selecția pacienților potențial responsivi la terapia de resincronizare cardiacă [7].

Ecocardiografia: ecografia 2D, în modul M și Doppler este o tehnică non-invazivă cu largă aplicabilitate, care furnizează informații importante anatomice și funcționale. Ecocardiografia reprezintă cea mai importantă metodă de explorare a VS la bolnavii cu cardiopatie ischemică și CMP uremică. La pacienții dializați, scăderea fracției de ejeție (FE) se asociază adesea cu ischemia coronariană severă. Deoarece funcția VS este un factor major de prognostic în ce privește cardiopatia ischemică, acești bolnavi necesită o atență monitorizare a restricției volemice, ultrafiltrare adecvată și intervale interdialitice mai scurte [1].

Examinarea 2D apreciază structura și mobilitatea valvelor cardiace, dimensiunea cavităților cardiace, existența colecției pericardice și aspectul cineticii parietale, calculul volumetric al FE. Dilatarea atrului stâng poate oferi indicii asupra gradului de diminuare a complianței VS [8]. Modificările distribuției scalei de gri la examinarea 2D au fost observate la pacienții dializați, ca și la hipertensivi, însă nu par să fie legate de gradul HVS. Aceste modificări miocardice, observate la analiza *ecografică videodensitometrică*, sunt mai pronunțate la dializați, față de hipertensivii cu același grad de HVS. PTH poate fi implicat în dezvoltarea acestor modificări de ecostructură miocardică, care probabil reprezintă un stadiu precoce al CMP uremice [9].

Modul M este util pentru calculul indicilor de masă și volum ai VS (HVS și /sau dilatarea VS), precum și pentru evidențierea disfuncției sistolice (calculul FE în relație cu fracția de scurtare). Disfuncția sistolică se definește ecocardiografic prin fracția de scurtare (FS) sub 25% sau FE mai mică de 40%. Prezentă la peste 15% din pacienți după inițierea dializei, disfuncția sistolică are un prognostic rezervat; se corelează cu ischemia miocardică, HVS și/sau dilatarea VS [10]. HVS este o modificare ecografică frecventă la dializați. Se definește ca un index de masă VS mai mare sau egal cu 134 g/m² la bărbați, respectiv 110 g/m² la femei [11]. Limitele în ce privește calculul indexului de masă VS se referă la oscilațiile volemice rapide în timpul hemodializei, volumul VS la dializați fiind și el variabil [12]. Se apreciază că o scădere cu 5 mm a diametrului diastolic intern al VS corespunde unui index de masă al VS mai mic cu 18%, în urma aplicării formulei de calcul [13]. Măsurarea diametrului venei cave inferioare (VCI) constituie o bună modalitate de apreciere a volumului intravascular. Monitorizarea diametrului VCI poate asigura controlul greutății uscate, prin „dozarea” adecvată a hemodializei. Astfel, ar putea fi încetinită progresia dilatării VS și HVS, în special la pacienții cu supraîncărcare volemica [14]. Examinarea în modul M a arătat, în anumite studii, incidența crescută a hipertrofiei septale asimetrice (HSA), la pacienți care asociau cardiomegalie sau HTA. Prezența HSA s-a asociat cu reducerea semnificativă a indexului cardiac, după efectuarea dializei, datorată scăderii dimensiunii VS și cineticii modificate a septului interventricular (SIV); la bolnavii fără HSA, indexul cardiac a rămas normal [15].

Examenul Doppler color orientează rapid asupra existenței turbulențelor intracardiace, pe când Doppler-ul continuu și pulsat este esențial pentru cuantificarea stenozelor și insuficiențelor valvulare, în evaluarea hipertensiunii pulmonare și pentru afirmarea disfuncției diastolice a VS [16].

Tehnica **Doppler tisular** este folosită în ultimii ani pentru evaluarea cantitativă a funcției sistolice și diastolice a VS, ca și pentru localizarea ischemiei miocardice. Studii recente au subliniat rolul prognostic al unor parametri, obținuți prin tehnica Doppler tisular, în ce privește insuficiența cardiacă, IMA și HTA [17]. Printre indicații se numără și evaluarea asincroniei VS, ca predictor al responsivității la terapia de resincronizare cardiacă (TRC), folosită la pacienții cu CMP dilatativă și insuficiență cardiacă [18].

Studiile ecocardiografice au demonstrat că dializa influențează în special funcția de pompă cardiacă. Deși modificarea velocităților în timpul dializei sugerează ameliorarea contractilității, acest efect este limitat de condițiile de umplere a VS și de durata ejeției. Determinarea FE și a distanței E – SIV sunt indicatori importanți ai performanței cardiace [19].

Tratament

I. Aplicarea principiilor de profilaxie primară, secundară și terțiară a bolilor cardiovasculare, stabilite pentru populația generală [2].

La renali, ameliorarea profilului lipoproteinelor serice s-ar obține printr-un regim de dializă cu flux înalt, asociat anticoagularii cu heparine cu greutate moleculară mică (HGMM), în timpul dializei [20];

II. Măsuri de tratament specifice pentru factorii de risc caracteristici stadiului uremic al IRC, care intervin în etiopatogeneza CMP uremice

1. Controlul HVS, prin tratamentul complex al HTA și al retenției hidrosaline din IRC: pornind de la faptul că 90% din HTA în stadiul final al IRC sunt volum-dependente, se consideră că măsura terapeutică esențială este hemodializa (HD) cu ultrafiltrare, având ca scop atingerea greutății ideale. Restul cazurilor reprezintă HTA renin-dependente; în aceste cazuri cu HTA severă, refractară la terapia medicamentoasă și la HD, se poate recurge, ca soluție extremă, la nefrectomia bilaterală [21]. Experimental, dializa zilnică ar fi metoda de elecție pentru tratamentul HTA și HVS la uremici, deziderat nerealizabil datorită costurilor foarte mari. HD zilnică ar asigura controlul mai bun al HTA, malnutriției, anemiei (îndepărtarea toxinelor uremice), supraîncărcării volemice, hiperparatiroidismului secundar, acidozei metabolice și clearance-ului homocisteinei, toți acești factori fiind implicați în etiopatogeneza CMP uremice [22].

Alături de HD, tratamentul medicamentos are o importanță covârșitoare în controlul HTA la renali. *Diureticele* și în special furosemidul sunt larg folosite, fiind utile în stadiul predialitic al IRC. Rolul important al *inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei* (IECA) se manifestă în regresia HVS, prevenirea remodelării miocardului și a fibrozei interstițiale. În plus, IECA scad hiperreactivitatea simpatică din IRC cu efect asupra HVS, scad HTA sistolică și supraîncărcarea de presiune a VS, ameliorează rigiditatea arterială și unda pulsului, încetinesc progresia IRC [23]. *Blocantele canalelor de calciu* au efect renoprotector, scad eficient TA, ameliorează rigiditatea arterială și unda pulsului, fiind utile și în IC diastolică asociată HVS (ameliorează complianța VS). *Beta-blocantele* ameliorează mai puțin rigiditatea aortei și nu intervin asupra undei pulsului. În plus, folosirea lor este grevată de o serie de efecte adverse. Totuși, devin utile în tratamentul cardiopatiei ischemice sau al tulburărilor de ritm asociate. *Simpatoliticele* de tip central sau periferic se adaugă celorlalte clase de medicamente, în cazul HTA severe, la fel ca și vasodilatatoarele de tipul *minoxidilului*. În situația IC diastolice, se evită vasodilatatoarele ce modifică rapid pre- și postsarcina [24].

Încetinirea progresiei HVS are importanță în diminuarea expresiei clinice a ischemiei coronariene prin diminuarea consumului de oxigen miocardic, ameliorarea geometriei VS și creșterea performanței cardiace.

2. Corecția anemiei cu eritropoietină: favorizează regresia HVS, dar mai ales previne dilatarea VS și ameliorează oxigenarea miocardului, cu impact asupra manifestărilor anginoase, tulburărilor de ritm și performanței cardiace. În timpul tratamentului se indică monitorizarea hematocritului și menținerea lui la valori între 33-36%, pentru prevenirea efectelor adverse: accidente coronariene prin hipervâscozitate sanguină, tromboza fistulei arterio-venoase, reducerea clearance-ului dializorului [25, 26]. Un alt efect advers important este creșterea necontrolată și rezistentă la tratament a TA, anulând astfel efectul benefic al corectării anemiei asupra HVS și asupra aportului de oxigen miocardic [27]. Deficitul de fier se tratează cu preparate de fier per os, înaintea începerii administrării eritropoietinei. Tratamentul curativ mai implică aportul proteic adecvat, administrarea de hormoni androgeni și transplantul renal, în cazurile selecționate. Profilaxia anemiei dializaților are în vedere tratamentul eficient al oricăror infecții, evitarea medicamentelor nefrotoxice sau cu potențial hemolitic, evitarea accidentelor hemoragice și a nefrectomiei [3].

3. Tratamentul hiperhomocisteinemiei: este justificat teoretic, în ceea ce privește ATS accelerată din uremie. Suplimentarea cu vitamine B6, B12 și acid folic este puțin eficientă [28].

4. Tratamentul hiperparatiroidismului secundar: se efectuează cu scopul încetării fibrozei interstițiale miocardice și a evoluției spre dilatația VS. Se urmărește în plus influențarea calcificărilor valvulare (stenoză aortică și suprasarcină presională), vasculare (ischemia coronariană) și intramiocardice (tulburările de ritm și conducere, disfuncția contractilă a VS) [29]. Mijloacele terapeutice utilizate sunt diverse: dietetice (controlul hiperfosfatemiei), administrarea de vitamina D etc. Paratiroidectomia de necesitate este indicată în caz de: hipercalcemie asociată cu semne neurologice, PTH seric crescut, HTA severă, prurit rebel generalizat, calcificări progresive vasculare și rezistență la tratament a hiperfosfatemiei [3].

5. Corecția diametrului fistulei arterio-venoase, în cazurile cu debit fistular crescut, efectuată în timp util (înainte de apariția dilatării VS) [30].

6. Combaterea acidozei și a diselectrolitemiilor: au ca scop îmbunătățirea contractilității miocardice și scăderea riscului de aritmii maligne, respectiv de moarte subită cardiacă la dializați. Se efectuează prin administrarea de bicarbonat de sodiu, folosirea unui dializat cu Ca scăzut la cei cu tendință la hipercalcemie, efectuarea HD cu bicarbonat în locul celei cu acetat, dializatul cu concentrație adecvată de potasiu. Evitarea drogurilor cu potențial proaritmogen, în special digitala, constituie o măsură de precauție utilă la dializați [1].

7. Suplimentarea dietei cu microelemente, în special cu seleniu, ar putea induce regresia HVS și ameliorarea funcției contractile a VS [31].

8. Ameliorarea statusului nutrițional și microinflamator:

- creșterea eficienței dializei, prin: creșterea timpului de dializă, folosirea membranelor biocompatibile, optimizarea soluției de dializă;
- tratamentul afecțiunilor gastroenterologice și al infecțiilor sistemice;
- combaterea inflamației prin administrarea de statine și aspirină în doze mici;
- nutriția adecvată a dializaților și suplimentarea cu vitamine hidrosolubile (B1, B2, B6).

Aceste măsuri au rolul de a încetini progresia ATS și de a îmbunătăți performanța miocardică [32].

III. Tratamentul insuficienței cardiace asociată CMP uremice are o serie de particularități:

- hemodializa: efectul ei asupra performanței cardiace depinde de statusul cardiac preexistent. Disfuncția sistolică se ameliorează, pe când HD efectuată în condiții de disfuncție diastolică duce la scăderea performanței VS, prin reducerea presarcinii și umplerea neadecvată a VS. HD cu ultrafiltrare adecvată și bicarbonat ca sistem tampon ameliorează funcția VS [33];
- combaterea dezechilibrelor hidroelectrolitice și acidobazice intradialitice, generatoare de aritmii;
- evitarea hipoTA dialitice, prin ultrafiltrare redusă sau trecerea temporară pe dializă peritoneală;
- corecția anemiei prin transfuzii sanguine și eritropoietină;
- corecția stărilor cu debit cardiac crescut: combaterea febrei și infecțiilor, reducerea sau închiderea fistulei arterio-venoase;
- tratamentul hiperparatiroidismului secundar prin mijloace dietetice, vitamina D, paratiroidectomie;
- controlul pericarditei lichidiene a dializaților are scopul de a îmbunătăți debitul cardiac și de a reduce incidența hipotensiunii în cursul HD cu ultrafiltrare. Mijlocul terapeutic constă din HD zilnică timp de 2-3 săptămâni, fără heparină. Cazurile refractare beneficiază de pericardiocenteză [3];
- diagnosticarea și tratamentul endocarditei infecțioase;

- tratamentul susținut antiischemic, medicamentos sau prin mijloace de revascularizare miocardică [34];
- tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu în IC diastolică;
- diureticele de ansă sunt utile în stadiul predialitic;
- tonicardiacele au uz din ce în ce mai restrâns, datorită riscului proaritmogen. Se folosesc în aritmiile supraventriculare de tipul fibrilației atriale sau în IC sistolică refractară la celelalte măsuri. Sunt total contraindicate în disfuncția diastolică, deoarece cresc rigiditatea miocardului;
- IECA sunt o importantă linie terapeutică, în IC predominant sistolică [35].
- terapia de resincronizare cardiacă reprezintă o modalitate de tratament în anumite cazuri selecționate de insuficiență cardiacă datorată CMP dilatative, cu asincronie intraventriculară demonstrată [7, 36]. Nu are indicații precizate pentru CMP uremică;
- ultima alternativă de tratament o reprezintă transplantul renal sau transplantul renal și cardiac combinat, pentru boala renală și cardiacă în stadiul terminal [33].

Prognostic

Bolnavii dializați cu CMP uremică documentată au un prognostic quo ad vitam nefavorabil, comparativ cu loturile de control. S-a demonstrat că predictorii cei mai importanți pentru dezvoltarea ICC și pentru decesul precoce sunt HVS concentrică și mai ales dilatarea VS, asociate cu prezența disfuncției sistolice la inițierea dializei, independent de vârstă și de prezența diabetului zaharat, cardiopatiei ischemice sau HTA. Peste două treimi din pacienții cu HVS dializați decedază prin insuficiență cardiacă sau moarte subită, iar mortalitatea la cinci ani depășește 50% în cazul celor cu un index de masă ventriculară stângă de peste 125 g/m² [37]. Pe de altă parte, scăderea perfuziei coronariene, asociată CMP de supraîncărcare volemică sau presională a dializaților, are o contribuție majoră la creșterea mortalității [38].

Concluzii

1. Modificările ecocardiografice de tipul HVS și disfuncției VS sunt frecvente la dializați, fiind prezente adesea în momentul începerii dializei.
2. Tratamentul CMP uremice vizează în special controlul HTA și HVS, corecția anemiei, măsurile împotriva hiperparatiroidismului secundar și abordarea complexă a insuficienței cardiace.
3. Hemodializa reprezintă o modalitate de tratament eficientă în ce privește HTA și retenția hidrosalină, însă efectul asupra performanței cardiace este variabil.
4. Ameliorarea prognosticului CMP uremice necesită recunoașterea și sancțiunea terapeutică precoce a modificărilor cardiace și a factorilor de risc responsabili, încă din stadiul predialitic.

Bibliografie

1. KRAMER W, WIZEMANN V, MANDELBAUM A: Cardiological problems in uraemic patients, in: CAMERON S, DAVIDSON A, GRUNFELD JP: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, vol. II-III, Oxford University Press, New York, 1992, 1270-1272.
2. GHERASIM L: Cardiopatia ischemică. Probleme generale, în: GHERASIM L: *Medicina Internă*, vol. II, Ed. Medicală, București, 1996, 547-572.
3. CIOCĂLTEU A: Insuficiența renală cronică, în: CIOCĂLTEU A: *Nefrologie Clinică*, Ed. Infomedica, București, 1999, 327-411.

4. MALATINO LS, CATALIOTTI A, BENEDETTO FA, STACANELLI B, BELLANUOVA I, BELLUARDO P, BONAIUTO L, TRIPEPI G, MALLAMACI F, CASTELLINO P, ZOCCALI C: Hepatocyte growth factor and left ventricular geometry in end-stage renal disease, *Hypertension*, 2003 Jan, 41(1), 88-92.
5. WOLF SC, AMEND T, RISLER T, AMANN K, BREHM BR: Influence of endothelin receptor antagonists on myocardial protein kinase C isoforms in uraemic cardiomyopathy, *Clin Sci (Lond)*, 2002 Aug, 103, Suppl 48, 276S-279S.
6. MARK PB, JOHNSTON N, GROENNING BA, FOSTER JE, BLYTH KG, MARTIN TN, STEEDMAN T, DARGIE HJ, JARDINE AG: Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging, *Kidney Int*, 2006 May, 69(10), 1839-45.
7. BELA M, ATILA R, SZABOLCS S, ENDRE Z, VALENTINA K, ASTRID A, GABOR S, LASZLO G: Resynchronization therapy of heart failure, *Magy Seb*, 2007 Jan, 60(1), 481-7.
8. LOCSEY L, HEGEDUS I: Echocardiographic tests in chronically haemodialysed patients, *Int Urol Nephrol*, 1988, 20(2), 193-9.
9. DI BELLO V, PANICHI V, PEDRINELLI R, GIORGI D, BIANCHI M, BERTINI A, TACCOLA D, DE PIETRO S, TALINI E, PATERNI M, GIUSTI C: Ultrasonic videodensitometric analysis of myocardium in end-stage renal disease treated with haemodialysis, *Nephrol Dial Transplant*, 1999 Sep, 14(9), 2184-91.
10. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, ET AL: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy, *Kidney Int*, 1995, 47, 186-192.
11. HARNETT JD, MURPHY B, COLLINGWOOD P, PURCHASE L, KENT G, PARFREY PS: The reliability and validity of echocardiographic measurement of left ventricular mass index in hemodialysis patients, *Nephron*, 1993, 65, 212-214.
12. LONDON GM, FABIANI F, MARCHAIS SJ, ET AL: Uraemic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy, *Kidney Int*, 1987, 31, 973-980.
13. PRISANT LM, KLEINMAN DJ, CARR AA: Assessment of echocardiographic left ventricular mass before and after acute volume depletion, *Am J Hypertension*, 1994, 7, 425-428.
14. CHANG ST, CHEN CC, CHEN CL, CHENG HW, CHUNG CM, YANG TY: Changes of the cardiac architectures and functions for chronic hemodialysis patients with dry weight determined by echocardiography, *Blood Purif*, 2004, 22(4), 351-9.
15. BERNARDI D, BERNINI L, CINI G, BRANDINELLI GERI A, BONECHI I, URTI DA: Asymmetric hypertrophy of the intraventricular septum in normotensive patients with chronic uremia during hemodialysis therapy. M-mode echocardiographic study, *G Ital Cardiol*, 1982, 12(12), 847-54.
16. RUFFMANN K, MANDELBAUM A, BOMMER J, SCHMIDLI M, RITZ E: Doppler echocardiographic findings in dialysis patients, *Nephrol Dial Transplant*, 1990, 5, 426-431.
17. YU CM, SANDERSON JE, MARWICK TH, OH JK: Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases, *J Am Coll Cardiol*, 2007 May, 15, 49(19), 1903-14.
18. SANTOS JF, PARREIRA L, MADEIRA J, SEIXO F, MENDES L, LOOPES C, VENANCIO J, LOURENCO J, CAETANO F, INES L, MENDES M: Predictors of response to cardiac resynchronization therapy - importance of left ventricular dyssynchrony, *Rev Port Cardiol*, 2006 Jun, 25(6), 569-81.
19. GILMARTIN JJ, DUFFY BS, FINNEGAN P, McCREADY N: Non invasive study of left ventricular function in chronic renal failure before and after hemodialysis, *Clin Nephrol*, 1983 Aug, 20(2), 55-60.
20. KASISKE BL: Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease, *Am J Kidney Dis*, 1998, 12, S142-S156.

21. MORSE SA, DANG A, THAKUR V, ZHANG R, REISIN E: Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment, *Am J Med Sci*, 2003 Apr, 325(4), 194-201.
22. OZKAHYA M, TOZ H, QZERKAN F, DUMAN S, OK E, BASCI A, MEES EJ: Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients, *J Nephrol*, 2002 Nov-Dec, 15(6), 655-60.
23. LIGTENBERG G, BLANKESTIJN PJ, OEY PL, ET AL: Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure, *New Eng J Med*, 1999, 29, 340, 1321-1328.
24. FOURNIER A, OPRISIU R, ESPER NE, MAKDASSI R, WESTEEL PF: Alegerea tratamentului antihipertensiv medicamentos în HTA esențială, *Nefrologia*, 1997, 2, 6, 213-228.
25. ZEHNDER C, ZUBER M, SULZER M: Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients, *Nephron*, 1992, 61, 21-25.
26. COLLINS AJ: Anaemia management prior to dialysis: cardiovascular and cost-benefit observations, *Nephrol Dial Transplant*, 2003 Jun, 18, Suppl 2, ii2-6.
27. ECKARDT KU: Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy, *Nephrol Dial Transplant*, 1999 May, 14(5), 1317-23.
28. RIGHETTI M, FERRARIO GM, MILANI S, SERBELLONI P, LA ROSA L, UCCELLINI M, SESSA A: Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients, *Med Sci Monit*, 2003 Apr, 9(4), PI19-24.
29. BLOCK G, PORT FK: Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease, *Semin Dial*, 2003 Mar-Apr, 16(2), 140-7.
30. LONDON GM, FABIANI F: Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: echocardiographic insights, in: PARFREY PS, HAMETT JD, eds: *Cardiac dysfunction in chronic uremia*, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1992, 117-137.
31. SAINT-GEORGES MD, BONNEFONT DJ, BOURELY BA, JAUDON MC, CEREZE P, GARD C, CHAUMEIL C, d'AUZAC CL: *Correction of selenium deficiency in patients with renal failure undergoing hemodialysis*, *Presse Med*, 1989 Jun, 17, 18(24), 1195-8.
32. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, ET AL: Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease, *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7, 728-736.
33. LEIER C, BOUDOULAS H: Renal disorders and heart disease, in: BRAUNWALD E: *Heart Disease*, 5th Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 2000, 1923-1936.
34. KEELEY EC, McCULLOUGH PA: Coronary revascularization in patients with end-stage renal disease: risks, benefits, and optimal strategies, *Rev Cardiovasc Med*, 2003 Summer, 4(3), 125-30.
35. SHLIPAK MG: Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency, *Ann Intern Med*, 2003 Jun 3, 138(11), 917-24.
36. LELAKOWSKI J, CZUNKO A, MAJEWSKI J, BEDNAREK J, MALECKA B, DREHER A, KOLACZ P: *Cardiac resynchronization therapy in refractory heart failure*, *Pol Merkur Lekarski*, 2005 Apr, 18(106), 440-5.
37. SILBERBERG JS, BARRE PE, PRICHARD SS, SNIDERMAN SD: Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease, *Kidney Int*, 1989, 36, 286-290.
38. HARNETT JD, FOLEY RN, KENT GM, BARRE PE, MURRAY D, PARFREY PS: Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors, *Kidney Int*, 1995, 47, 884-890.

Cardiac impairment in patients on maintenance haemodialysis: assessment, management, prognosis

F. CIOVICESCU, C. DUNCEA, D. RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, N. CONSTANTEA

Summary

Clinical examination is the first step to assess heart disease in uraemic patient, in order to find symptoms of heart failure and those of myocardial ischaemia. There are several ways to assess further dialyzed patients with cardiac impairment. Some of them are classic (e.g., electrocardiography, chest X-ray, blood tests), others are modern, sensitive but more difficult to perform (e.g., radionuclide examinations, coronary angiography, magnetic resonance). Cardiac ultrasonography is the most valuable method to assess uraemic cardiomyopathy and it is very important for management and prognosis. Therapeutic means have to control cardiovascular risk factors in end-stage renal disease, but they also must get a particular approach of congestive heart failure. With or without coronary ischaemia, left ventricular hypertrophy and heart failure suggest poor prognosis in patients on maintenance haemodialysis.

Keywords: uraemic cardiomyopathy, left ventricular hypertrophy, myocardial ischaemia, congestive heart failure, haemodialysis.

MECANISME LEZIONALE HIPOXIC-ISCHEMICE CEREbraLE LA NOU-NASCUT SI PERSPECTIVE TERAPEUTICE NOI

I. LUPEA, VALERIA MARTIȘ, LIVIA LUPEA

Rezumat

Hipoxia-ischemia perinatală determină apariția unor factori neuropatogenetici care împreună conduc la necroză neuronală. Principalii factori implicați sunt acidoza, epuizarea rezervelor de ATP, oxidul nitric, radicalii liberi ai oxigenului, influxul de calciu în citosol și decuplarea fosforilării oxidative. Profilaxia leziunilor cerebrale hipoxic-ischemice constă în identificarea rapidă a nou-născuților cu risc și neutralizarea precoce a factorilor neuropatogenetici menționați.

Cuvinte cheie: hipoxia, ischemia, leziuni cerebrale, profilaxie.

Cele mai multe sechele neurologice din perioada copilăriei sunt secundare leziunilor hipoxic-ischemice cerebrale din perioada perinatală. Între mijloacele obișnuite de reanimare și terapie intensivă un rol important s-a acordat combaterii edemului vasogenic cu diuretice glucocorticoizi și fenobarbital cu acțiuni de scurtă durată. S-a constatat însă că edemul în perioada neonatală este anihilat de suturile laxe ale cutiei craniene și de bombarea fontaneli. Cercetările actuale de neuropatogeneză au condus la achiziții terapeutice noi, axate pe neutralizarea factorilor patogenetici. Hipoxemia simplă nu produce leziuni cerebrale în principal datorită circulației preferențiale a creierului și cordului și rezervelor mari de glicogen din miocard. Hipoxemia complicată cu acidoză, hipotensiune și depleția compușilor macroergici joacă rolul principal în apariția leziunilor cerebrale. Majoritatea autorilor consideră că hipotensiunea are preponderență în apariția leziunilor cerebrale (2). Hipotensiunea apare când PaO_2 scade sub 40 % din valoarea normală. Hipotensiunea arterială medie sub 30 mmHg pe o durată mai mare de 1 oră s-a constatat că produce infarcte hemoragice în substanța albă la prematurii cu vârsta gestațională sub 31 săptămâni.

Hipoxia-ischemia determină o cascadă de evenimente biochimice precum acidoză, depleția compușilor macroergici, excesul de radicali liberi și oxid nitric, influxul de calciu în celule și peroxidarea membranelor celulare a căror acțiune combinată conduce la neuronoliză. Diminuarea oxigenului din mitocondrii sub 01 mmHg conduce la comutarea de la metabolismul oxidativ la metabolismul anaerob cu acumularea intracelulară de NADH, FADH, acid lactic și ioni de H^+ . După unii autori acumularea de 10–20 mmol lactat/kg de țesut cerebral determină leziuni cerebrale ireversibile în regiunile vulnerabile ale creierului (6). Mecanismele prin care acidoza contribuie la apariția necrozei celulare sunt inhibarea funcțiilor mitocondriale, perturbarea homeostaziei ionilor, acumularea excesivă a calciului în celule și apariția edemului citotoxic.

Prin comutarea la glicoliza anaerobă scade producția de ATP de 18 ori, iar în continuare glicoliza este autolimitată de acumularea ionilor de hidrogen. Prin catabolizarea AMP se ajunge la scăderea globală a adeninnucleotidelor, alterarea consecutivă a pompei de ioni, degradarea gradientilor electrochimici, edem citotoxic și neuronoliză (5, 11). Resuscitarea, reperfuzia și reoxigenarea nu reface concentrația celulară de ATP deoarece energia produsă prin oxidarea echivalentilor de reducere se

pierde ca energie calorică sau nu trece în citosol. Astfel, coexistă oxigenarea bună a creierului cu persistența depleției de ATP (5, 7, 9, 11).

Radicalii liberi în exces au proprietatea de a iniția și perpetua producerea de radicali liberi și de a distruge prin peroxidare acizii grași nesaturați din membranele celulare, acidul dezoxiribonucleic și proteine. Producția crescută a radicalilor liberi ai oxigenului este consecința agresiunii hipoxic-ischemice. Ei se produc pe mai multe căi. Concentrația scăzută a oxigenului la nivelul citocromoxidazei împiedică acceptarea de electroni și astfel generează radicali liberi.

Hipoxia crește turnoverul fosfolipidelor din membranele celulare prin activarea fosfolipazei A_2 în prezența ionilor de calciu cu acumularea acizilor grași liberi în celule în special a acidului arahidonic din care se sintetizează prostaglandine și leucotrieni care se însoțesc de formarea radicalilor liberi ai oxigenului. Prin degradarea adeninnucleotidelor apare hipoxantina, inozina și adenoza care se acumulează în țesuturi. Hipoxia activează xantin-oxidaza care în condiții de reperfuzie (reoxigenare) prin oxidare convertește hipoxantina în xantină și acid uric cu generare de superoxid. Xantin-oxidaza și precursorul xantin-dehidrogenaza se află în concentrație mare în endoteliile vaselor cerebrale ceea ce face ca în timpul reperfuziei să se producă în exces radicali liberi care alterează bariera hematoencefalică cu edem vasogenic cerebral consecutiv.

Radicalii liberi mai activează aderarea trombocitelor și neutrofilelor la endoteliu ceea ce conduce la hipoperfuzie sanghină cerebrală. Principala sursă de radicali liberi după hipoxie-ischemie și reperfuzie se află în vasele cerebrale. La prematurii nivelul crescut al Fe liber poate declanșa o serie de procese oxidoreductoare din care rezultă specii de oxigen hiperreactiv.

Susceptibilitatea prematurilor la apariția leziunilor cerebrale mai este crescută de potențialul antiperoxidant enzimatic și chimic scăzut. Inhibarea pompei de ioni și depolarizarea persistentă a membranelor citoplasmice determină eliberarea în exces a glutamatului din axonii terminali (8). Este dovedit că glutamatul și analogii acestuia au rol major în apariția leziunilor cerebrale după agresiunea hipoxic-ischemică (4, 10). Antagoniștii care blochează receptorii pentru glutamat și analogii glutamatului reduc severitatea leziunilor cerebrale. Mecanismul prin care acționează aminoacizii excitotoxici asupra neuronului constă în alterarea fluxului de ioni prin membrana citoplasmică, edem citotoxic și liză neuronală consecutivă.

În fază mai tardivă se presupune că apare un influx celular de calciu prin canalele mediate de unul dintre receptorii glutaminergici (NMDA). Excesul de Ca^{2+} liber din citosol activează o serie de enzime (lipaze, proteaze, endonucleaze) care atacă integritatea structurală a celulei. Ca^{2+} mai contribuie la generarea radicalilor liberi ai oxigenului via formarea prostaglandinelor și xantinei. În plus excesul de Ca^{2+} produce decuplarea fosforilării oxidative din mitocondrii cu reducerea formării de ATP și a transferului de ATP în citosol necesar restabilirii gradientului ionic de la nivelul membranei citoplasmice. În final, excesul de calciu din neuron contribuie masiv la apariția citolizei.

S-au adus dovezi că și radicalii liberi de gaz, precum oxidul nitric, pot contribui la apariția neuronolizei după insultul hipoxic-ischemic. Producția de NO este legată de activarea glutamatului și a receptorilor membranari în special NMDA care conduc la influxul de Ca^{2+} în celule. Calciul se leagă de calmodulin (biopterina) și activează nitric oxid sintaza care convertește oxigenul molecular și arginina în citrulină și NO. NO în exces difuzează liber în neuroni, se combină cu superoxidul și formează acid peroxinitros care dă naștere la radicalii hidroxil și dioxid de nitrogen cu acțiune intens oxidantă și neurotoxică. NO mai inactivează glicoliza anaerobă, inhibă lanțul respirator de la nivel mitocondrial și ciclul Krebs. Astfel NO produce necroză neuronală prin inactivarea metabolismului oxidativ și distrugerea membranelor celulare prin radicalii liberi.

Descifrarea mecanismelor neuropatogenetice după agresiunea hipoxic-ischemică perinatală pune noi probleme de terapie. Eficacitatea terapiei este legată de identificarea la timp a nou-născuților cu risc de leziuni cerebrale și precocitatea instituirii tratamentului. Cazuri cu risc se consideră nou-născuții cu Apgar foarte mic, pH sub 7 și resuscitare prelungită inclusiv cu masaj cardiac.

Alopurinolul și oxipurinolul care inhibă xantin oxidaza și neutralizează radicalii liberi s-a demonstrat că protejează șobolanii imaturi de leziuni cerebrale dacă se administrează în faza precoce după resuscitare.

Indometacinul previne leziunile cerebrale prin inhibarea fosfolipazei și ciclooxygenazei.

Compușii din clasa 21-aminosteroizi acționează endovascular și previn peroxidarea ferodependentă a lipidelor prin neutralizarea radicalilor de peroxil la animalele nou-născute la termen și prematur.

Deferoxamina în complex cu dextranul administrat imediat după resuscitare reduce leziunile cerebrale la șobolanul imatur asfixiat. Efecte similare s-au constatat și după administrarea de inhibitori ai nitric oxid sintazei.

Antagoniști ai receptorilor glutaminergici (NMDA, AMPA), precum MK-801 și NBQX, s-a observat că reduc severitatea leziunilor cerebrale la prematuri dacă se administrează în prima oră de la insultul hipoxic-ischemic.

Dintre blocații canalelor de calciu nicardipina administrată nou-născuților umani asfixiați previne leziunile cerebrale, dar în proporție mai redusă decât antagoniștii receptorilor de glutamat.

Fenobarbitalul în doză de 40 mg/kg în perfuzie endovenoasă la 1–6 ore de la naștere previne leziunile cerebrale în măsură considerabilă la nou-născuții cu asfixie severă (1).

Hipotermia aplicată extremității cefalice (10°C) în primele 8 ore după naștere timp de 72 ore poate reduce semnificativ instalarea leziunilor cerebrale la nou-născuții cu asfixie.

Bibliografia

1. HALL et al: High dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia. *J Pediatr*, 1998, 132:345.
2. LOW-JA et al: The association between preterm newborn hypotension and hypoxemia and outcome during the first year. *Acta Pediatr*, 1993, 82:433.
3. LUPEA I: Encefalopatia hipoxic-ischemică la nou-născut în *Tratat de Neonatologie*. Ed Med Univ „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2005, 595:602.
4. McDONALD JW et al: Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Rev*, 1990, 15:41.
5. PALMER C et al: Carbohydrate and energy metabolism during evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *J. Cereb blood flow-metab*, 1990, 10:227.
6. PENRICE J et al: Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain during acute hypoxia-ischemia and delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res*, 1997, 41:795.
7. REHCORONA S et al: Excessive cellular acidosis an important mechanism of neuronal damage in the brain. *Acta Physiol Scand*, 1980, 110:435.
8. SCHIFF SJ et al: Hyperexcitability following moderate hypoxia in hippocampal tissue slices. *Brain Res*, 1985, 337:339.
9. VANNUCCI RC et al: Cerebral glucose and energy utilization during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *J Cereb Biol Flow Metab*, 1994, 14:279.

10. VANNUCCI RC et al: Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 1997, 100: 1004.
11. VANNUCCI RC: Experimental biology of cerebral hypoxia-ischemia: Relation to perinatal brain damage. *Pediatr Res*, 1990, 27:317.

Lesional mechanisms hypoxic-ischemic cerebral in the newborn infants and new therapeutic perspective

I. LUPEA, VALERIA MARTIȘ, LIVIA LUPEA

Summary

Perinatal hypoxia-ischemia determines the development neuropathogenic factors which in combination conduce to neuronal necrosis. The important factors implicated in this type of cerebral lesion are acidosis, hypotension, depletion of ATP reserves, nitric oxide, oxygen free radicals, intracellular calcium overload, peroxidation of phospholipids from cellular membranes and decoupling oxidative phosphorylation. The prophylaxis of hypoxic-ischemic lesions consists in the rapid identification of the newborn with risk and early neutralisation of the neuropathogenic factors.

Key words: hypoxia, ischemia, cerebral lesions, prophylaxis.

NEUROBORRELIOZA ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SCLEROZEI MULTIPLE

LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ (1,2), ROMANA
HOMORODEAN (1)

1) Secția Neurologie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Cluj-Napoca
2) Universitatea de Medicină și Farmacie "IULIU HAȚIEGANU" Cluj-Napoca

Rezumat

Scleroza Multiplă (SM) reprezintă o afecțiune cronică autoimună, demielinizantă a sistemului nervos central cu un tablou clinic heterogen și nespecific. Diagnosticul diferențial reprezintă o etapă deosebit de importantă, multiple alte afecțiuni pretându-se la confuzii cu SM. Dintre acestea, unele infecții specifice ale sistemului nervos, pot reproduce elemente din tabloul clinic tipic al SM, prezentând de asemenea și modificări imagistice uneori greu de diferențiat. Dificultatea diagnostică sporește în situația cronicizării infecției.

*Una dintre aceste afecțiuni este boala Lyme, boală infecțioasă cu răspândire generală, produsă de spirocheta *Borrelia burgdorferi* și transmisă la om prin înțepătura de căpușă (*Ixodes* - vector). Neuroborrelioză se referă la manifestările neurologice ale bolii Lyme, care sunt foarte variabile și care pot fi confundate cu simptomatologia SM. Tabloul neurologic tipic întâlnit în boala Lyme cuprinde: meningita aseptică sau meningoencefalita fluctuantă asociate unor neuropatii craniene (în special afectarea nervului facial) sau periferice. Pot fi prezente însă și crize epileptice, mișcări coreice, ataxie cerebeloasă, demență, sindrom mielitic. Manifestările encefalomielitice cu caracter fluctuant, cu perioade de pusee și remisiuni sunt cel mai dificil de diferențiat de SM. Diagnosticul de neuroborrelioză este confirmat prin testele serologice cu prezența anticorpilor specifici, dar acestea trebuie interpretate cu precauție, existând posibilitatea unor rezultate fals pozitive.*

În concluzie, neuroborrelioză, deși uneori greu de diferențiat (existând și posibilitatea asocierii cu SM), reprezintă una dintre afecțiunile care trebuie avute în vedere în fața unui tablou clinic sugestiv pentru SM. Acest lucru cu atât mai mult cu cât beneficiind de un tratament etiologic, neuroborrelioză prezintă un prognostic pe termen lung net diferit de cel al SM.

Cuvinte cheie: neuroborrelioză, boala Lyme, scleroza multiplă.

Introducere

Scleroza Multiplă (SM) reprezintă o afecțiune inflamatorie autoimună, demielinizantă a sistemului nervos central. Prevalența bolii în populația generală este de aproximativ 30:100000 dar aceasta diferă între diferitele regiuni ale globului. SM afectează preponderent adulții tineri debutul clinic al bolii fiind de regulă între 20-40 ani, există o preponderență feminină iar forma clinică cea mai frecventă este cea cu recăderi și remisiuni. Tabloul clinic al bolii este heterogen și nespecific iar evoluția clinică variabilă [1,2].

Manifestările neurologice heterogene ale bolii sunt determinate de localizările diferite și extinderea focarelor de demielinizare. Cu toate acestea, leziunile au o predilecție spre anumite zone ale SNC rezultând un complex de simptome și semne care împreună cu modificările imagistice pot fi adesea recunoscute ca și caracteristice SM [1]. În prezent diagnosticul se bazează pe criteriile lui Mc Donald revizuite (2005) și necesită diseminarea în timp și spațiu a leziunilor. La debut sau în prima perioadă de evoluție a bolii, diagnosticul poate fi nesigur, o serie de alte boli necesitând a fi excluse.

SM este considerată o afecțiune cronică, evolutivă, a cărei cauză rămâne încă neelucidată, în prezent cunoscându-se însă faptul că sistemul imun joacă un rol important în crearea și evoluția leziunilor caracteristice bolii [1,2]. Date recente din literatură sugerează implicarea unor infecții bacteriene (*Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*) sau virale (Herpes virus tip 6, virusul Epstein-Barr) în etiopatogenia bolii prin depistarea materialului lor genomic în plăcile de demielinizare, dar deocamdată nu există dovezi clare ale participării lor directe în determinarea leziunilor din SM [3].

Diagnosticul diferențial constituie o etapă deosebit de importantă, multiple alte afecțiuni pretându-se la confuzii cu SM. Dintre acestea, unele infecții specifice ale sistemului nervos, pot reproduce elemente din tabloul clinic tipic al SM, prezentând de asemenea și modificări imagistice uneori greu de diferențiat de SM. Dificultatea diagnostică sporește odată cu cronicizarea infecției – deoarece unele microorganisme pot avea rol de trigger în declansarea răspunsului autoimun - ca parte a interacțiunii dintre agentul patogen și răspunsul gazdei.

Neuroborrelioza vs scleroza multiplă

Una dintre aceste afecțiuni este boala Lyme, boala infecțioasă, produsă de o bacterie din genul spirochetelor - *Borrelia burgdorferi*, transmisă la om prin înțepătura de căpușă (*Ixodes* - vector) [4].

Boala Lyme reprezintă o boală multisistemică, cu răspândire generală, existând unele zone în care infecția este endemică, aceste zone suprapunându-se în mare parte peste regiunile unde există și o mare prevalență a SM. Spre deosebire de SM, nu există o preponderență între sexe, iar indivizii sunt afectați indiferent de vârstă. Diagnosticul de borrelioză este puțin probabil dacă pacientul nu a călătorit sau locuit într-o zonă unde căpușa *Ixodes* există.

Evoluția bolii este subacută sau cronică și există un neurotropism marcat. Sistemul nervos este invadat devreme în stadiul de meningită asimptomatică dar manifestările neurologice apar de regulă mai târziu, și numai într-o anumită proporție din cazuri [1].

Ca și în cazul SM, factorii imuni joacă un rol important în fazele tardive ale infecției și în dezvoltarea sindroamelor neurologice. Rolul precis al agentului infectant - *Borrelia Burgdorferi*, al anticorpilor pe care îi produce, cât și alte trăsături ale răspunsului imun al gazdei în producerea tabloului clinic al bolii nu sunt pe deplin cunoscute. Dezvoltarea unui model animal de către Pachner și colegii sugerează faptul că ar exista o infectare cronică a SNC [5]. Oski și colab. au descoperit material genomic al *Borrelliei burgdorferi* la nivelul ariilor afectate, sugerând implicarea directă a bacteriei în formarea leziunilor [6]. Unele date recente din literatură sugerează însă faptul că sindroamele neurologice cronice ale neuroborreliozei ar fi determinate printr-un mecanism imunopatogenetic [2,7]. Dovezi pentru implicarea mecanismelor imunologice derivă din studii demonstrând creșteri ale $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, IL6, NO, și a altor citokine proinflamatorii în LCR. Detectarea anticorpilor antiproteină bazică a mielinei (Ac antiBMP) în LCR demonstrează de asemenea că mecanismele autoimune joacă un rol important. Anatomopatologic, există un infiltrat inflamator limfocitar perivascular la nivelul leptomeningelui și leziuni de demielinizare subcorticale și periventriculare asemănătoare celor din SM [8].

Manifestările clinice ale bolii Lyme pot fi sistematizate în trei stadii evolutive, primele două stadii (stadiile de infecție localizată și respectiv diseminată) reprezentând faza de infecție precoce iar ultimul stadiu cel de infecție tardivă.

Neuroborrelioza se refera la manifestările neurologice ale bolii Lyme, care sunt variabile și pot fi confundate cu manifestările din cadrul SM. În faza inițială, precoce a bolii, tabloul neurologic tipic este cel al unei meningite aseptice sau meningoencefalite fluctuante cu neuropatii craniene sau periferice, durând luni de zile. În aproximativ 1/2 din cazuri, afectări ale nervilor cranieni apar în săptămânile următoare debutului bolii. Există în special o afectare a nervului VII cu paralizii faciale uni- sau bilaterale, dar pot fi afectați și alți nervi cranieni [1]. Spre deosebire de SM unde nevrita optică constituie prima manifestare a bolii în mai mult de 20% din cazuri, în cadrul neuroborreliozei aceasta a fost rar descrisă (relația dintre boala Lyme și NO rămâne incertă conform datelor din literatură) [2]. Deseori, tabloul neurologic inițial este nespecific și reprezintă manifestările unei meningite cu cefalee, redoarea cefei, grețuri și vărsături însoțite de fatigabilitate cronică cu caracter fluctuant, pe o perioadă de săptămâni sau luni [1]. În aproximativ 1/3 dintre cazuri există și afectări ale sistemului nervos periferic de tip radiculopatic sau neuropatic, în diferite combinații. Mielita acută transversă și meningoradiculita au fost de asemenea raportate. Meningoradiculita severă și dureroasă a cozii de cal asociată unei paralizii faciale pare să fie caracteristică bolii și mai frecventă în Europa decât în SUA.

Implicarea neurologică în această fază precoce a bolii, poate semăna celei din cadrul SM [2]. În acest din urmă caz, debutul poate fi monosimptomatic (45%) sau polisimptomatic (55%) iar simptomatologia de debut este reprezentată mai frecvent (>15%) de : deficite motorii, tulburări de sensibilitate cu diferite localizări, neuropatie optică, semne de localizare la nivelul trunchiului cerebral, ataxie, disfuncții vezicale. În cazul SM, nu există afectări ale sistemului nervos periferic dar au fost descrise câteva cazuri în literatură când acestea s-au asociat SM [9].

Într-o zonă endemică, boala Lyme în faza precoce poate fi recunoscută datorită prezenței manifestărilor cutanate (eritem migrator), manifestărilor generale, semnelor de afectare cardiacă (prezente în rare cazuri), afectării sistemului nervos periferic cu prezența de neuropatii sau radiculopatii. Mușcătura de căpușă poate de multe ori să nu fie recunoscută [1].

Dificultăți în stabilirea diagnosticului apar mai ales în cazul dezvoltării infecției cronice cu evoluție progresivă sau cu perioade de recăderi, la un lung interval de timp (ani) de la contactul infectant și de la primele manifestări clinice ale infecției. Este așa numita fază terțiară (tardivă) a bolii Lyme. În unele cazuri, când manifestările timpurii și extraneurologice lipsesc sau trec neobservate, diagnosticul devine de asemenea dificil, pacientul fiind pentru prima dată văzut în faza neurologică a bolii [1].

Sindroamele care se consideră a reprezenta neuroborrelioza cronică sunt parapareza spastică progresivă, mielita transversă, ataxia cerebeloasă, paralizii recurente de nervi cranieni, crize epileptice și demență. Nevrita optică a fost și ea menționată dar nu a fost descrisă în studiile clinice. Toate acestea constituie elemente, care pot fi întâlnite și în SM fie la debut fie în evoluția bolii, în proporție variabilă. Manifestările encefalomielitice cu caracter fluctuant, cu perioade de pusee și remisiuni fac și mai dificilă diferențierea față de SM. La unii pacienți există însă doar o afectare neurologică de tipul unei encefalopatii cronice ușoare asociată cu fatigabilitate extremă. În absența unui istoric caracteristic (eritem migrator), de artrită sau meningită aseptică bine documentată, atribuirea fatigabilității bolii Lyme este eronată chiar în prezenta evidenței serologice de expunere anterioară la spirochete (IgG pozitivi). În cazul SM, prezența fatigabilității este în prezent dovedită, unele studii raportând o frecvență de până la 92%.

Imagistic, leziunile din cadrul neuroborreliozei sunt nespecifice și variabile generând dificultăți în stabilirea diagnosticului și diferențierea față de SM. Examinările IRM pot decela leziuni multifocale, diseminate în substanța albă, care sunt rezultatul unui proces vasculitic și de demielinizare [2,10].

Diferențierea față de SM este dificilă, unii autori susținând ideea că, spre deosebire de SM, leziunile sunt mai mari, nu se aglomerează periventricular și se încarcă la periferie cu gadolinium [11]. În cazul unei afectări meningiene, se produce o intensificare a semnalului la nivelul leptomeningelui după injectarea substanței de contrast. Spre deosebire de SM nu există leziuni oculute, fără răsunet clinic, ale substanței albe, ipoteză susținută de unii autori dar infirmată de către alții.

Referitor la leziunile imagistice întâlnite în neuroborrelioză, s-au pus mai multe întrebări: reprezintă leziuni de demielinizare sau de inflamație perivasculară? se datorează unui proces primar metabolic sau vascular? Răspunsul poate fi utilizând imagieria structurală combinată cu cea funcțională (ce compară defectele de flux sangvin și cele metabolice) [12]. SPECT a fost raportat recent ca un mijloc util în evaluarea pacienților cu boală Lyme, decelând arii multifocale de scădere a perfuziei atât în cortex cât și în substanța albă subcorticală. Până în prezent nu există studii de imagistică asupra metabolismului cerebral din boala Lyme, datele limitate din literatură referindu-se doar la modificările de flux sangvin. De asemenea rămâne a se demonstra cât de rapid se îmbunătățesc defectele de perfuzie și metabolice după tratament sau spontan și dacă îmbunătățirile imagistice functionale se corelează cu modificările clinice.

Pentru stabilirea diagnosticului de borrelioză este necesară confirmarea serologică cu prezența anticorpilor specifici [13]. Testele serologice sunt de mare valoare dar trebuie interpretate cu precauție dacă nu există semne clinice care să susțină diagnosticul (înțepătura de căpușă, eritem migrator sau artrita). În plus, există posibilitatea rezultatelor fals-pozitive. Testul cel mai folosit este ELISA care în aproximativ 90% dintre cazuri determină prezența IgM în faza acută. După primele câteva săptămâni cei mai mulți dintre pacienți prezintă IgG crescute. Simpla pozitivitate a IgG demonstrează doar o expunere anterioară la spirochete și nu este relevantă în absența altei dovezi ale infecției.

Testul Western blot sau analiza imunoblot se efectuează ulterior în situații speciale, când rezultatele inițiale sunt nesigure. Deși aceste teste sunt greu de îndeplinit și nu sunt standardizate, prezența atât a IgG cât și a IgM este puternic suportivă pentru o infecție recentă iar prezența doar a IgG pentru cazurile în stadii tardive de boală. Determinarea Ac în LCR este dovada cea mai evidentă a implicării sistemului nervos central (SNC).

Analiza lichidului cefalorahidian (LCR) poate evidenția creșteri ale IgG chiar cu prezența benzilor oligoclonale [2] făcând în plus dificilă diferențierea față de SM. În cazurile cu afectare de tip meningitic există o limfocitoză cu celularitate între 50 și 3000/ml, creșteri ușoare ale proteinorahiei 75-400 mg/dl - dacă aceste modificări apar în faza precoce a bolii (stadiul de infecție diseminată). Ulterior poate exista o pleiocitoză cu polimorfonucleare.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recomandă două etape în testarea serologică, în cazul infecției cu *Borrelia burgdorferi*:

1. **prima etapă** utilizează teste ELISA sau IFA.
 - aceste teste sunt sensibile;
 - dacă testul ELISA sau IFA este negativ, boala Lyme este foarte improbabilă și nici o testare ulterioară nu este recomandată;
 - dacă testul ELISA sau IFA este pozitiv sau nedeterminabil (echivoc), o testare ulterioară trebuie să fie efectuată pentru a confirma rezultatul (se trece la a doua etapă);
2. **a doua etapă** utilizează testarea Western blot.
 - utilizat corespunzător acest test este foarte specific;
 - dacă testul Western blot este negativ, reprezintă faptul că primul test (ELISA) a fost fals pozitiv;
 - două tipuri de determinări prin Western blot se practică: pentru IgM și pentru IgG; pacienții care sunt pozitivi pentru IgM dar nu și pentru IgG ar trebui să fie retestați repetat câteva săptămâni mai târziu; dacă

sunt pozitivi tot numai pentru IgM și au fost simptomatici mai mult de 1 lună, este vorba mai degrabă de un rezultat fals pozitiv.

CDC nu recomandă testarea prin Western blot înaintea unei prime testări prin tehnica ELISA sau IFA deoarece crește riscul rezultatelor fals-pozitive. Astfel de rezultate generează faptul că pacienții sunt tratați pentru boala Lyme și astfel nu primesc tratament adecvat, corespunzător adevăratei etiologii a simptomatologiei.

Limitarea testelor serologice este reprezentată de faptul că nu fac distincția între o infecție activă de una inactivă, în prezent căutându-se teste care să determine direct agentul cauzal (spirocheta). Cultivarea *Borrelia burgdorferi* nu este posibilă ușor astfel că s-a încercat determinarea ADN-ului bacterian din sânge, lichid sinovial sau LCR [13]. În 80% din cazuri bacteria este determinată la nivelul lichidului sinovial prin tehnici de PCR și în doar aproximativ 30% în LCR. [1,2]. Acest lucru crează dificultăți în diagnosticarea pacienților prezentând un sindrom neurologic atipic și serologie pozitivă pentru *Borrelia*.

Unii autori susțin faptul că un diagnostic sigur de neuroborrelioză trebuie să fie pus doar dacă pacientul trăiește sau a vizitat o zonă endemică pentru *Borrelia burgdorferi*, prezintă manifestări neurologice tipice pentru borrelioză (paralizie facială, radiculită senzitivo-motorie, meningită, etc) și prezintă serologie pozitivă pentru *Borrelia* în LCR [14]. Formele cronice de neuroborrelioză, progresive sau cu recăderi care constituie o parte a diagnosticului diferențial al SM, sunt puse sub semnul întrebării, dar această opinie nu este împărtășită de toți autorii [2]. Deoarece boala Lyme este endemică în aceleași regiuni ale Europei și Americii de Nord care sunt de asemenea zone cu o înaltă prevalență a SM, există și posibilitatea unei serologii pozitive pentru *Borrelia* la un pacient care altfel prezintă SM tipică [2].

Confirmarea diagnosticului de boala Lyme și diferențierea ei de SM este importantă și din punct de vedere terapeutic. În cazul bolii Lyme, există o antibioterapie eficientă cu Tetraciclină, Doxiclinină în stadiul precoce, iar după apariția manifestărilor neurologice cu Penicilină în doze mari sau Ceftriaxon 10-14 zile. Tetraciclina se administrează în cazurile cu alergii la antibioticele anterioare. Unele studii consideră că majoritatea simptomelor tind să regreseze în timp, independent, nelegat de tipul de tratament administrat [1].

Având în vedere multiplele probleme ce le ridică în stabilirea diagnosticului, s-au elaborat unele criterii de diagnostic pentru neuroborrelioză:

1. expunere posibilă la mușcătura de căpușă într-o zonă unde boala Lyme apare;
2. una sau mai multe dintre următoarele condiții:
 - eritem migrator sau demonstrarea histopatologică a unui limfocitom indus de *Borrelia* sau acrodermatită;
 - dovada imunologică a expunerii la *Borrelia burgdorferi*;
 - prezența *Borrelia burgdorferi* demonstrată prin culturi, histologic sau prin tehnici de PCR;
3. evidențierea uneia sau mai multor afecțiuni neurologice, după excluderea unor alte etiologii potențiale.

Teste adiționale pot fi necesare. Analiza LCR pentru celularitate, proteine, producție intratecală de anticorpi specifici este indicată dacă infecția sistemului nervos central este suspicionată.

În concluzie, neuroborrelioză, deși uneori greu de diferențiat, reprezintă una dintre afecțiunile care trebuie avute în vedere în fața unui tablou clinic sugestiv pentru SM. Aceasta cu atât mai mult cu cât beneficiind de tratament etiologic, specific, neuroborrelioză prezintă un prognostic pe termen lung net diferit de cel al SM.

Bibliografie

1. ROPPER A.H., BROWN R.H. et al: Adams and Victor's *Principles of neurology*, Mc Graw-Hill, New-York, 2005, 592-796.
2. COMPSTON A., CONFAVREUX C.H. et al: Mc Alpine's *Multiple sclerosis*, Churchill Livingstone Elsevier, London, 2006, 389-390, 409-410.
3. BATINAC T., PETRANOVIC D., et al: Lyme borreliosis and multiple sclerosis are associated with primary effusion lymphoma, *Med Hypotheses*, 2007, 69(1), 117-119.
4. GARCIA-MONCO J. C., BENACH J.L.: Lyme neuroborreliosis, *Ann Neurol*, 1995, 37(6), 691-702.
5. PACHNER A.R., DURAY P., et al: Central nervous system manifestations of Lyme disease, *Arch Neurol*, 1989, 46, 790-795.
6. OSKI J., KALIMO H., et al: Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis: a report of three patients and review of the literature, *Brain*, 1996, 119, 2143-2154.
7. MURARO P.A., LIBERATI L., et al: Molecular trafficking of antigen-specific T cell clones in neurological immune-mediated disorders, *Brain*, 2003, 126, 20-31.
8. STEINBACH J.P., MELMS A., et al: Delayed resolution of white matter changes following therapy of B. burgdorferi encephalitis, *Neurology*, 2005, 64, 758-759.
9. QUAN D., PELAK V., et al: Spinal and cranial hypertrophic neuropathy in multiple sclerosis, *Muscle Nerve*, 2005, 31, 772-779.
10. ROMI F., KRAKENES J., et al: Neuroborreliosis with vasculitis causing stroke-like manifestations, *Eur Neurol*, 2004, 51, 49-50.
11. PASCU I., BALASA R.: *Scleroza multiplă*, University Press, Târgu-Mures, 1999, 118-119.
12. FALLON B.A.: Functional brain imaging and neuropsychological testing in Lyme disease, *Clin Infect Dis*, 1997, 64(1), S57-S63.
13. STEERE A.C.: Lyme disease, *New England Journal of Medicine*, 2001, 345, 115-125.
14. COYLE P.K.: Lyme disease, *Cur Neurol Neurosci Rep*, 2002, 2, 479-487.

Neuroborreliosis in differential diagnosis of multiple sclerosis

LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ (1,2), ROMANA
HOMORODEAN (1)

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic autoimmune demyelinating disease of the central nervous system. Its clinical aspects are heterogeneous and unspecific. The differential diagnosis represents a very important step, as there are many disorders to which MS might be confused. Among these, some specific infections of the nervous system can reproduce the clinical features of MS and also they may have imagistic features difficulty differentiated from SM. The difficulty of diagnosis becomes even greater in face of the development of chronic infections.

One of these disorders is Lyme disease, an infectious disorder with worldwide distribution, transmitted in humans by tick bit. The causative agent is *Borrelia burgdorferi*. Neuroborreliosis refers to the neurological manifestations of Lyme disease, which are highly variable and might be confused with MS symptoms. The usual pattern of neurological involvement is one of an aseptic meningitis or a fluctuating meningoencephalitis with cranial (especially the seventh nerve) or peripheral neuritis. Seizures, dementia, choreic movements, cerebellar ataxia or myelitic syndrome can also be present but infrequently. Encephalomyelitis with fluctuant evolution with periods of relapses and remissions are the most difficult to differentiate from SM. The diagnosis of neuroborreliosis is confirmed by the immunological serological tests with the presence of specific antibodies but these tests must be interpreted with caution because of the possibility of false-positive results.

In conclusion, neuroborreliosis, which is sometimes difficult to be differentiated from MS (there is also the possibility of association with MS), represents one of the disorders which must be taking into account when confronting to suggestive clinical picture of MS. This is especially important when considering that neuroborreliosis as a disorder having an etiologic treatment, has a long term prognosis significantly different from that of MS.

Key words: neuroborreliosis, Lyme disease, multiple sclerosis

HELICOBACTER PYLORI – CARACTERISTICI MICROBIOLOGICE

MANUELA POPESCU¹, MONICA JUNIE², OLIVIU PASCU¹

¹ Spitalul Clinic de Urgență "O. Fodor", Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj - Napoca

² Catedra de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj - Napoca

Rezumat

De la descoperirea în 1983 de către Warren și Marshall a bacteriei numită ulterior Helicobacter pylori cercetători din lumea întreagă au urmărit să studieze caracteristicile acestui microorganism.

Cunoașterea caracteristicilor structurale a facilitat obținerea unor medii de cultură adecvate, pe care ulterior Hp să fie studiat din punct de vedere biochimic.

Cunoașterea caracteristicilor biochimice, a caracterelor de patogenitate și a celor antigenice explică modul în care Hp este capabilă să genereze leziuni specifice gastritelor și ulcerelor, dar și a modului în care induce modificări maligne la nivelul celulelor gastrice.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori, microorganism, bacterie.*

Aspecte morfologice

Privind la microscopul optic Helicobacter pylori apare ca o bacterie Gram negativ, spiralată, microaerofilă, cu o lungime de 2 - 3 micrometri și un diametru de 0,5 micrometri.

Detaliile vizualizate prin utilizarea microscopiei electronice relevă forma de "S" sau "U" pe care o poate lua microorganismul. De asemenea se evidențiază prezența la unul dintre poli a 4 - 6 flageli unipolari, fiecare cu o lungime de 3 - 5 micrometri, ce prezintă terminații butonate. Forma spiralată și prezența acestor flageli conferă mobilitate Helicobacter pylori.

În timp prin observarea modificărilor induse asupra microorganismului de terapie, cum ar fi administrarea de inhibitori de pompă de protoni, s-a observat capacitatea acestuia de a trece în așa numita formă "dormantă"- "cocoidă". În această situație Helicobacter pylori trece într-o formă sferică de "U" sau "V", nu mai secretă enzime și nu se multiplică. Bacteria astfel transformată devine greu de evidențiat histologic, iar testul ureazei este negativ.

Celula bacteriană privită pe secțiune respectă structura celulelor prokariote cu nucleu situat central înconjurat de citoplasmă bogată în ribozomi.

Diviziunea celulară

Multiplicarea se realizează prin diviziune transversală, în urma căreia o jumătate din celula "mamă" va păstra aparatul flagelar inițial, iar cealaltă jumătate își va

dezvolta un alt set de flageli la polul opus față de cei inițiali. (1). Acești flageli vor atinge dimensiunile, cât și numărul caracteristic pentru Hp în timp.

Condiții de dezvoltare

Bacteria a fost evidențiată la suprafața epiteliului gastric, sub stratul de mucus gastric, în criptele gastrice, cât și în celulele epiteliale, parietale și zimogene. (2).

Localizarea preferențială sub stratul de mucus gastric are rolul de a o proteja de mediul gastric, acid, altfel ostil supraviețuirii și dezvoltării microorganismului, cât și de a îi facilita mobilitatea. La nivelul stomacului *Helicobacter pylori* este prezentă predominant la nivelul antrului, dar a fost identificată și la nivelul corpului și fundusului gastric. Bacteria a fost identificată și la nivelul esofagului, duodenului, diverticulului Meckel, dar numai pe zone ce prezentau modificări caracteristice metaplaziei gastrice. (3). Hp nu se dezvoltă pe zone de mucoasă esofagiană sau duodenală normală și nici pe zone cu metaplazie intestinală de la nivel gastric. Studiind modul în care Hp aderă la suprafața epiteliului gastric se poate explica ușor localizarea preferențială a bacteriei pe zone cu mucoasă gastrică unde s-au evidențiat receptori specifici, de natură glicolipidică, absenți pe zonele cu metaplazie intestinală. Densitatea acestor receptori s-a observat ca fiind mai mare la nivel antral și la adulți, fapt care ar explica localizarea preponderent la nivelul antrului, cât și incidența mai mare a infecției la adulți față de copii.

În cazul pacienților la care s-a decelat reflux duodeno - gastric procentul de infectați cu Hp este mai mic decât în populația generală. Acest aspect a fost explicat prin studii privind mediile de dezvoltare pentru Hp pe care s-a demonstrat că și la concentrații foarte mici ale sărurilor biliare (1%) acestea sunt capabile să inhibe dezvoltarea microorganismului. (4)

Dezvoltarea și cultivarea în condiții de laborator

Pentru a putea realiza studii aprofundate asupra caracteristicilor Hp era nevoie ca acesta să poată fi cultivată pe medii specifice, care să asigure și o perioadă suficient de lungă de supraviețuire pentru realizarea acestor observații.

Pentru prima dată bacteria a fost obținută după o incubare prelungită, de 6 zile a unui fragment de mucoasă gastrică. (2).

Ulterior cunoscând tot mai multe dintre caracteristicile structurale și biochimice ale bacteriei s-au putut stabili parametri optimi pentru cultivarea Hp.

Acum se știe că bacteria se multiplică, fiind microaerofilă într-un mediu ce conține 5% oxigen, 5 - 10% bioxid de carbon, 85% azot. Mediul trebuie să îndeplinească de asemenea condiții de umiditate de aproximativ 98%.

S-a observat ca bacteria nu supraviețuiește unui mediu cu 21% oxigen sau în condiții de anaerobioză. Radicalii superoxid (OH^- , H_2O_2 , O_2^-) rezultați prin conversia oxigenului se pare că interferând cu metabolismul bacteriei determină "intoleranța" ei la concentrații mari de oxigen. În studiile ulterioare s-a dovedit că bacteriile au capacitatea de a se proteja de medii ostile cu ajutorul echipamentului lor enzimatic. (5) În cazul Hp această acțiune de protecție se realizează prin activitatea superoxid dismutazei și a catalazei.

Ph-ul mediului de cultură este recomandat a fi cuprins între 5,5 și 8,5 cu un optim între 6,9 - 9.

Temperatura care permite dezvoltarea optimă este cuprinsă între 30 - 39°C, cu un optim la 37°C. Hp nu se dezvoltă la temperaturi sub 27°C sau peste 40°C. Bacteria poate fi stocată prin înghețare la -70°C, fiind viabilă peste 2 ani.

Deși aparent cercetătorii dețineau toate elementele pentru crearea unui mediu optim de dezvoltare pentru Hp acesta, trecea în forma "cocoidă" după plasarea pe aceste medii, dovedind "ostilitatea" acestora. (6)

Doar perseverența cercetătorilor a dus la obținerea mediilor solide, lichide și specifice pentru testarea sensibilității Hp, utilizate actualmente.

Dintre mediile solide se utilizează mediul selectiv pentru *Helicobacter pylori* care conține extract de inimă și creier, extract de drojdie de bere, agar 5g/l, 15% sânge de oaie, vancomicină 6mg/l, acid nalidixic 20mg/l și amfotericină B 2 mg/l.

Constituenții de bază ai oricărui mediu de cultură pentru Hp sunt agarul și sângele de la diverse animale, preferându-se cel de oaie sau de cal. Pentru rezultate mai bune se recomandă utilizarea de sânge integral nu hemolizat, care prin conținutul său în catalază, superoxid dismutază și peroxidază are capacitate de detoxifiere.

Se mai pot utiliza medii Skirrow, Marshall sau care conțin hemoglobină sau hemină.

Deoarece în momentul extragerii fragmentului biopsiat acesta se contaminează cu floră buco-faringiană, cât și pentru a împiedica dezvoltarea de colonii formate din flora saprofită care ar altera aprecierea coloniilor de Hp, la mediile de cultură se adaugă diverse antibiotice. Se recomandă acele antibiotice față de care Hp este rezistent: vancomicina 3 μg/ml, acid nalidixic 10 μg/ml, trimethoprim 5 μg/ml, amfotericina 2 μg/ml.

Pentru a testa sensibilitatea bacteriei față de diverse antibiotice se utilizează medii solide cum ar fi: agar Muller-Hinton, agar Wilkins-Chalgreen, agar Isosensitest.

Sunt de preferat mediile selective de cultură pe care rezultatele au fost mai bune, cu o rată a detectării Hp de 94% față de cele neselective cu rezultate de 77%.

Mediile lichide trebuie să îndeplinească condiția de microaerofilie. Aceasta se poate realiza printr-un volum mic al mediului dispersat pe o suprafață mare.

Principalele medii lichide utilizate sunt: bulion inimă - creier cu 10% ser de cal și 0,25% extract de drojdie de bere; bulion nutritiv cu 0,25% extract de drojdie de bere și 5% ser de cal; bulion Muller-Hinton cu 10% ser de vițel etc.

Se observă că și la mediile lichide se regăsesc conținuturi stabili - ser de vițel sau de cal, drojdie de bere, etc. De asemenea la acestea pot fi adăugate antibiotice ca și la cele solide pentru a reduce numărul de colonii de floră saprofită.

În mediile cu sânge uman s-a observat că bacteria nu se dezvoltă.

Respectarea condițiilor de transport ale fragmentului biopsiat sunt cele ce determină în final reușita obținerii unei astfel de culturi. Transportate în ser fiziologic și glucoză 20% nu sunt afectate nici viabilitatea, nici multiplicarea bacteriei până la peste 30 de minute.

Există și medii în care Hp se poate păstra mai multe zile, cum ar fi infuzia de creier și inimă în care bacteria supraviețuiește până la 8 - 10 zile.

Culturile de *helicobacter pylori*

Primele culturi în aceste medii s-au obținut după 3 - 4 zile de incubație. Ele sunt gri - cenușii, translucide, de aproximativ 1 mm diametru, cu o mică zonă de hemoliză în jur.

Dacă la acest mediu se adaugă clorură de triphenil - tetrazolium se obțin culturi galben - aurii, de dimensiuni foarte mici, caracteristice pentru acest microorganism.

Caracteristici biochimice

Fiecare specie și gen bacterian se caracterizează printr-un anumit profil enzimatic. În cazul *Helicobacter pylori* un profil enzimatic bogat intervine în producerea leziunilor de la nivelul mucoasei. Același echipament enzimatic intervine și cu rolul de a proteja bacteria de mediul acid gastric.

Ureaza principală enzimă sintetizată de Hp este prezentă la numeroase alte bacterii cum ar fi - *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae* etc. Enzima a fost identificată și în regnul vegetal.(7).

În 1924 Luck și Seth au evidențiat enzima în stomacul mamiferelor, iar în 1984 se preciza că în cazul Hp activitatea ureazică este intensă.

Ureaza este o metalo - enzimă ce necesită pentru activare prezența ionilor de Ni. Hp posedă un transportor specific în structura sa pentru acest ion, iar informația genetică necesară sintezei acestuia este codificată de gena *nixA*. (8).

Enzima intervine prin hidroliza ureei la amoniac, apă și dioxid de carbon. Amoniacul rezultat are rol în protejarea bacteriei de mediul gastric acid prin neutralizarea acidului clorhidric, în principal, dar este utilizat de Hp și pentru sinteze proteice. Prin acceptarea de protoni de către ionul de amoniu se produce, alături de alte mecanisme, hipoclorhidria la persoanele infectate.

Mutantele ureazo - negative nu au capacitate de a coloniza stomacul, deoarece nu se pot proteja de mediul acid.

Ureaza intervine în producerea leziunilor de mucoasă printr-un dublu mecanism: direct prin acțiunea citotoxică a hidroxidul de amoniu, cât și prin acțiunea citopată conjugată a PMN neutrofile, ureei și monocloraminei. Această substanță cu acțiune toxică importantă rezultă în urma unei reacții oxidative cu producere de oxid cloros ce reacționează cu amoniacul rezultat prin hidroliza ureei.

Pe cale imunologică ureaza favorizează generarea leziunilor prin capacitatea de a atrage în teritoriu PMN neutrofile, de a activa monocitele și de a induce eliberarea de citokine cu rol proinflamator. Astfel se explică de ce la persoanele infectate cu Hp se observă un titru crescut al imunoglobulinelor A.

Astfel ureaza intervine în protejarea bacteriei de mediu, în producerea leziunilor de mucoasă și este utilă în diagnosticul infecției prin testul ureazei.

Fosfolipaza A2 și C poate proveni din trei surse: sinteză la nivel bacterian (Hp), din celulele Paneth de metaplazie intestinală sau de la nivel pancreatic, în cazul pacienților cu reflux duodeno - gastric. (9,10). Enzima acționează asupra dublului strat de fosfolipide din membrana celulară cu eliberare de acid arahidonic. Acesta pe calea ciclooxygenazei este transformat în prostaglandine și tromboxani, iar pe calea lipooxygenazei trece în leucotriene. (11,12).

Acțiunea agresivă asupra celulelor epiteliului gastric se realizează și prin efectul lizolecitinei, substanță rezultată sub acțiunea fosfolipazei din lecitina. (13). Lizolecitina este o substanță cu puternic efect toxic celular.

Fosfolipaza intervine și în favorizarea aderării bacteriei la suprafața epiteliului gastric, mutantele fosfolipazo - negative având capacitate de aderare la epitelium mai redusă. (14).

Alcool - dehidrogenaza, descrisă pentru prima dată de Roine și colaboratorii săi în 1902. (15) este o enzimă sub acțiunea căreia are loc fermentarea zaharurilor cu formare de alcool.

Sub acțiunea ei incubarea Hp într-un mediu cu alcool duce la formare de acetaldehidă, substanță ce interacționează cu glicoproteinele din mucusul și epiteliul gastric generând leziuni ale mucoasei. Acetaldehida poate fi transformată în acetat sub acțiunea xantin - oxidazei, cu producere de radicali liberi de oxigen ce induc lipoperoxidarea lipidelor celulare.

Cu ajutorul enzimelor proteolitice *Helicobacter pylori* degradează glicoproteinele din stratul de mucus gastric, cu reducerea vâscozității sale și cu permiterea retrodifuziunii protonilor. Se realizează astfel o agresiune asupra epiteliului prin reducerea activității unui strat protector.

Hp are capacitatea de a induce și hemoliza hematiilor prin acțiunea enzimelor hemolitice. (16).

Catalaza și superoxid - dismutaza sunt enzime cu rol protector pentru bacterie. (14).

Catalaza este prezentă la celulele pro si eucariote deopotrivă. Ea are rolul de a proteja bacteria de acțiunea agresivă a metaboliților toxici de oxigen. În urma reacției catalizate de această enzimă rezultă radicali liberi de oxigen ce agrează mucoasa gastrică cu producere de leziuni.

Enzima are în cazul Hp o activitate de 3 - 10 ori mai intensă față de alte specii secretante de catalază, ca expresie a adaptării microorganismului la mediul ostil prin accentuarea activității enzimatică. (17).

Hp fagocitată la nivelul macrofagelor este protejată prin acțiunea catalazei, care îi permite supraviețuirea în aceste condiții până la 24 ore. Tulpinile catalazo - negative supraviețuiesc doar câteva minute. (18).

Catalaza a putut fi identificată cu ajutorul anticorpilor monoclonali în materiile fecale. (19).

Superoxid - dismutaza are și ea rol protector prin protejarea Hp de metaboliții oxigenului. (14).

A fost dovedit faptul că activitatea ei este mai intensă la nivel antral, activitate corelată cu gravitatea leziunilor de gastrită. (20).

Tabelul I. Enzimele caracteristice *Helicobacter pylori* și modul în care acestea acționează.

ENZIMA	ACȚIUNE
UREAZA	- protecția bacteriei - generarea de leziuni - substanțe toxice - amoniac, monocloramina - imunologic - PMNn, monocite, citokine - test diagnostic
FOSFOLIPAZA A și C	- generarea de leziuni - produșii acidului arhidonic - Pg, Tx, Lt - lixo-lecitina - favorizează aderarea bacteriei
ALCOOL DEHIDROGENAZA	- generarea de leziuni - acetaldehida - acetat - radicali liberi de oxigen
LACTAT DEHIDROGENAZA	- generarea de leziuni - piruvat → lactat
PIRUVAT DEHIDROGENAZA	- generarea de leziuni - piruvat → acetat
PIRUVAT DECARBOXILAZA	- generarea de leziuni - piruvat → acetaldehida
ALDOLAZA	- rol metabolic - glucoza → acetat, piruvat → acetat
PROTEOLITICE	- generarea de leziuni - degradarea glicoproteinelor din mucus
HEMOLITICE	- generarea de leziuni - hemoliza hematiilor
CATALAZA	- protector bacterian
SUPEROXID DISMUTAZA	- protector bacterian
FOSFATAZELE	- rol în multiplicarea și supraviețuirea Hp
ATP-AZELE	- tip P - rol în menținerea pH-ului - tip V - generarea de leziuni - efect vacuolizant
GAMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDAZA	generarea de leziuni - stimularea sintezei COX2.

Helicobacter pylori poate utiliza în activitatea sa metabolică substanțe organice și anorganice. În urma reacțiilor oxidative se produce energie ce se stochează sub formă de ATP.

Fiind o bacterie microaerofilă ea este capabilă să - și realizeze reacțiile metabolice pe două căi: în anaerobioză - prin fermentare sau utilizând oxigenul în respirație. (7).

Dintre sistemele enzimatice cu rol metabolic fac parte: - lactat dehidrogenaza care transforma piruvatul în lactat, alcool dehidrogenaza ce acționează asupra alcoolului metabolizându-l la acetaldehidă, piruvat dehidrogenaza ce transformă piruvatul în acetat ; piruvat care sub acțiunea piruvat decarboxilazei trece în acetaldehidă. Aldolaza transformă glucoza și piruvatul în acetat.

Fosfatazele acidă și alcalină sunt enzime cu rol în supraviețuirea bacteriei. Sub acțiunea lor fosfatul organic se transformă în fosfat anorganic, utilizat de Hp în vederea supraviețuirii și multiplicării sale. Deasemenea fosfatazele au rol în transportul grupărilor fosfat. Aceste enzime nu intervin în producerea leziunilor de mucoasă.

ATP - azele sunt enzime cu rol în generarea ATP - ului. ATP - aza tip P are rol în menținerea pH-ului celular și în prevenirea unei alcalinizări excesive a citoplasmei prin amoniacul generat. Activitatea acestei ATP - aze este neutralizată de acțiunea inhibitorilor de pompă de protoni.(21). În schimb ATP - aza tipV nu este neutralizată de IPP și acționează printr-un efect vacuolizant al Hp.(22).

Gama - glutamil - transpeptidaza secretată de Hp are ca efect stimularea sintezei de COX2. Administrarea unor inhibitori specifici de $\square\square$ GT scade cantitatea de COX2, generatoare de leziuni de mucoasă.(23). Tulpinile $\square$ GT-negative nu au această capacitate.

Bibliografie

1. JONES DM, CURRY A. The ultrastructure of campylobacter pylori. In Rathbone BJ, Heatley RV. *Campylobacter pylori and gastroduodenal disease*. Edinburgh, Boston, Melbourne: Blackwell Scientific Publication, 1989: 48-59.
2. ANDREICA V. Particularitățile enzimatice și morfologice ale bacteriei Helicobacter pylori. In : *Boli extragastrice asociate infecției cu Helicobacter pylori*. Cluj-Napoca: Casa Cartii de Stiinta, 2004: 17.
3. ANDREICA V, ANDREICA M. *Infecția cu Helicobacter pylori în bolile stomacului și duodenului*. Sibiu: Editura Hippocrate 1994.
4. TOMPKINS DS AND WEST AP. Campylobacter Pyloridis and bile acid. *J. Clin Pathol*, 1987; 40:1387
5. HOCKER M, HOHENBERGER P. Helicobacter pylori virulence factors – one part of a big picture. *Lancet* 2003; 92:1868-9
6. MEGRAUD F, BONNET F, GARNIER M et al. Characterization of Cmpylobacter Pyloridis by culture, enzymatic profile and protin content. *J Clin Microbiol*, 1985; 22:1007-1010
7. MOBLEY HLT. The role of Helicobacter pylori urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(suppl 1): 57-64.
8. MOBLEY HLT, GARNER RE, BAUERFEIND P. Helicobacter pylori nickel transport gene nix A: synthesis of catalyficly active urease in E coli independent of growth condition. *Mol Microbiol* 1995; 16:97-109.
9. HUHTINEN HT, GRONROOS JM, HAAPAMAKI MM, NEVALAINEN TJ. Source of group II phospholipase A2 in gastric juice. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62: 123-128.
10. NILIUS M, Malferttheiner P. Helicobacter pylori enzymes. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(suppl 1): 65-71.
11. OTTLECZ A, ROMERO JJ, HAZELL SL et al. Phospholipase activity of Helicobacter pylori and its inhibition by bismuth salts. Biochemical and biophysical studies. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2071-2080.
12. WEITKAMP JH, PEREZ-PEREZ GI, BODE G et al. Identification and characterization of Helicobacter pylori phospholipase C activity. *Zbl Bakt* 1993; 280: 11-27.

13. DAW MA, O MOORE R, O MORAIN R. Detection of phospholipases and cytotoxic activity of *Helicobacter pylori*. In: Pajares JM et al (eds). *Helicobacter pylori and gastroduodenal pathology*. Berlin: Springer Verlag, 1992.
14. DORRELL N, MARTINO MC, Stabler et al. Characterization of *Helicobacter pylori* Ped A a phosphorilase with a role in colonization of the gastric mucosa. *Gastroenterology* 1999; 117(5): 1098-1104.
15. ROINE RP, SALMELA KS, HOOK-NIKANEE J et al. Alcohol dehydrogenase mediated production by *Helicobacter pylori*- a possible mechanism behind gastric injury. *Life Sci* 1992; 51: 1333-1337.
16. WETHERALL BL, MCDONALD PJ, JONESON AM. Partial characterization of a cell free hemolytic factor produced by *Helicobacter pylori*. *Fems Microbiol Immunol* 1992; 89: 123-128.
17. SCHWARTZ CEM, KRALL J, NORTON L et al. Catalase and superoxide dismutase in *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 1983; 258: 6277-6281.
18. WESTBLOM TU, PHADNIS S, LAGENBERG W et al. Catalase negative mutants of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 522-526.
19. BASU M, CZINN SJ, BLANCHARD TG. Absence of catalase reduces long-term survival of *Helicobacter pylori* in macrophage phagosomes. *Helicobacter* 2004; 9(3): 211-216.
20. SUZUKI N, WAKASUGI M, NAKAYA S et al. Catalase specific antigen in the feces of human subjects infected with *Helicobacter pylori*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9(4): 784-788.
21. FARKAS R, SELMECI L, TULASSY Z, PRONAI L. Superoxide-dismutase activity of the gastric mucosa in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Anticancer Res* 2003; 23(5b): 4309-4312.
22. MAUCH F, BODE G, MALFERTHEINER P. Identification and characterization of an ATP-ase system of *Helicobacter pylori* and the effect of proton pumps inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1801-1802.
23. COVER TL, REDDY LY, BLASER MJ. Effects of ATP-ase inhibitors on the response of HeLa cells to *Helicobacter pylori* vacuolating toxin. *Infect Immun* 1993; 61: 1427-1430.

Helicobacter pylori - microbiological characteristics

MANUELA POPESCU, MONICA JUNIE, OLIVIU PASCU

Summary

In 1983 Warren and Marshall discovered a bacteria named after many studies *Helicobacter pylori*. After this, many sciences were concerned about this bacteria and studied Hp to discover its characteristics.

Knowing its characteristics it was easy to obtain special mediums. Using this mediums was possible to study Hp's biochemical details.

Hp has many enzymes involved in gastritis, ulcer and gastric cancer.

Key words: *Helicobacter pylori*, microorganism, bacteria.

FACTORII DE RISC AI LIMFOAMELOR NEHODGKINIENE PRIMARE GASTRICE ȘI INTESTINALE

OLGA ORĂȘAN ¹, LIUBOMIR PETROV ², MONICA LENCU ¹

¹ Clinica Medicală IV, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

² Clinica Hematologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Limfoamele maligne sunt tumori solide ale sistemului celular al imunității. Limfoamele primare gastrointestinale fac parte din categoria limfoamelor maligne non-Hodgkin (LMNH), care la rândul lor sunt neoplazii ale celulelor B sau T de agresivitate variabilă.

*Studiile efectuate în ultimele 2-3 decenii au constatat existența unor corelații între mai multe condiții patologice (factori de risc) și apariția limfoamelor primare gastrice și mai ales intestinale. Factorii de risc pot fi factori generali, îndeosebi cu rol imunosupresor, sau locali, care determină o stimulare antigenică prelungită. Factorii de risc comuni ai limfoamelor gastrice și intestinale sunt: sexul masculin, mediul rural, condițiile socio-economice precare, susceptibilitatea genetică și vârsta. Factorii de risc specifici limfoamelor primare gastrice sunt hiperplazia limfoidă a stomacului cu caracter focal și *Helicobacter pylori*. Dintre factorii de risc specifici limfoamelor primare intestinale fac parte predispoziția genetică, boala imunoproliferativă a intestinului subțire (Immunoproliferative small intestinal disease - IPSID), boala celiacă, colita ulcerasă, boala Crohn, hiperplazia limfatică intestinală.*

Cunoașterea factorilor de risc ai limfoamelor nehodgkiniene primare gastrice și intestinale furnizează informații cu valoare prognostică și pentru adoptarea deciziei terapeutice.

Cuvinte cheie: limfom non-Hodgkin, factori de risc.

Introducere

Ganglionii limfatici sunt sediul principal al limfoamelor maligne. Dar pot fi interesate în dezvoltarea primară a unui limfom malign și organele și țesuturile care în condiții normale conțin țesut limfoid. Mucoasele conținând în mod normal țesut limfoid reprezintă sediul preferențial de apariție a unui limfom primar extraganglionar. Cea mai frecventă localizare primară extraganglionară a LMNH se constată la nivelul tubului digestiv, îndeosebi a stomacului (aprox. 30% din totalitatea cazurilor cu debut extraganglionar)⁴.

Limfoamele primare gastrointestinale reprezintă 5-15% din cazurile de LMNH și 30-40% din cele cu debut extraganglionar⁵. Este cea mai frecventă neoplazie după adenocarcinomul gastric. Reprezintă 2-10% din neoplazmele gastrointestinale. În ultimele două decenii se relatează o creștere a incidenței LMNH cu localizare gastrică și intestinală cu 5% pe an în ultimii 5 ani, vorbindu-se chiar de o adevărată "epidemie"¹. Fenomenul este consecința utilizării unor teste diagnostice precise și sensibile (inclusiv a

imunofenotipizării), înregistrării corecte a cazurilor nou depistate, dar și a creșterii reale a cazurilor de boală.

Clasificarea LMNH

LMNH localizate pe tubul digestiv pot fi secundare formelor ganglionare sau primare. Limfoamele digestive primare se clasifică după celula care stă la baza proliferării, limfocitul B sau T din țesutul limfoid asociat mucoaselor (mucose associated lymphatic tissue - MALT). [Tabel I]⁴.

Tabel I. Clasificarea LMNH primare (OMS 2001)⁴

Fenotip B (85%)	- Limfom B MALT cu grad redus de malignitate - Limfom B MALT cu grad înalt de malignitate - centroblastic - imunoblastic - cu celule mari anaplastice - Boala imunoproliferativă a intestinului subțire (IPSID) - Limfom centrocitic (polipoză limfomatoasă) - Limfom Burkitt și tip Burkitt - Alte forme (similare celor ganglionare)
Fenotip T (5-15%)	Limfom T "periferic" Pleomorf, celule mici, medii sau mari Imunoblastic, cu celule anaplastice, inclasabil a) ± enteropatie b) ± eozinofilie

Factori de risc

Numeroase studii au identificat câțiva factori de risc ai LMNH primare digestive. Unii sunt comuni celor două localizări, sau specifici formelor cu sediu gastric sau intestinal [Tabel II].

Tabel II. Factorii de risc ai limfoamelor primare gastrice și intestinale

Factori de risc comuni LMNH primare gastrice și intestinale	• sexul masculin • vârstă înaintată (50-70 de ani) • mediul rural • condiții socio-economice precare • susceptibilitate genetică • agenți infecțioși • stări de imunodeficiență
Factori de risc specifici LMNH gastrice primare	• hiperplazia limfoidă a stomacului, cu caracter focal • Helicobacter pylori
Factori de risc specifici LMNH intestinale primare	• predispoziția genetică • boala imunoproliferativă a intestinului subțire (IPSID) • boala celiacă • colita ulcerosă • boala Crohn • hiperplazia limfatică intestinală

Factori de risc comuni în LMNH gastrice și intestinale

Vârsta. Incidența maximă se înregistrează la grupa de vârstă de 50-70 de ani. Acest interval se poate modifica în funcție de localizare și zona geografică. La persoane mai în vârstă, de obicei limfoamele sunt mai puțin agresive diagnosticul stabilindu-se în stadii mai precoc, spre deosebire de persoanele tinere care de regulă dezvoltă forme agresive de limfom, aflându-se într-un stadiu mai avansat de evoluție la momentul diagnosticului. Sediul predilect al limfoamelor recto-colonice este cecul și rectul cu debut după vârsta de 60 de ani^{1,4}.

Agenți infecțioși. Cei mai importanți agenți infecțioși incriminați în producerea de limfoame primare nonhodgkiniene sunt: virusul hepatitic C, virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul leucemiei/limfomului uman cu celule T de tip 1, virusul Epstein-Barr, virusul herpetic 8.

Numeroase studii au descris asocierea dintre infecția cu virusul hepatitic C și LMNH⁷. O metaanaliză a 48 de studii a arătat că prevalența infecției cu virusul hepatitic C este de 15% la pacienții cu limfoame MALT, față de 1,5% în populația generală, respectiv 2,9% la pacienții cu alte afecțiuni maligne hematologice. Virusul hepatitic C a fost identificat în mucoasa gastrică a pacienților cu limfom MALT. Crioglobulinemia asociată infecției cu virus hepatitic C poate crește riscul prin stimularea cronică a sistemului imun și astfel predisune la apariția bolilor limfoproliferative⁶. În unele studii pacienții infectați cu virusul hepatitic C au prezentat t(14;28) cu exprimarea protooncogenei antiapoptoice bcl-2, sugerând faptul că bcl-2 ar putea fi implicat în apariția limfomului. În situațiile cu infecție cu virus hepatitic C asociat cu limfom, proteina E2 din învelișul glicoproteic al virusului hepatitic C stimulează limfocitul B cu producerea de anticorpi antiproteină E2^{8,9}.

La scurt timp după descoperirea virusului imunodeficienței umane în 1981 cercetătorii au semnalat o incidență mai mare a neoplaziilor la acești pacienți față de populația generală, implicat și a limfoamelor. Cu cât stadiul bolii este mai avansat cu atât crește riscul dezvoltării limfoamelor, astfel încât la 3 ani de evoluție riscul este de 10-25%. Cel mai mare risc îl au pacienții cu mai puțin de 100 celule CD4/mm³^{1,10-14}.

Tabel III. Stările de imunodeficiență considerate factori de risc pentru dezvoltarea LMNH primare gastrice și intestinale⁴

Stări de imunodeficiență primară	• Sindromul Wiskott- Aldrich • Imunodeficiența severă mixtă • Ataxia - teleangiectazia • Agamaglobulinemia legată de sex (X-linked) • Deficit selectiv de IgA • Sindromul Duncan (limfoproliferare legată de cromozomul X)
Stări de imunodeficiență secundară	• Sindromul imunodeficienței dobândite a adultului • Transplantul de organe sau de măduvă • Boli de collagen - Lupus eritematos sistemic - poliartrita reumatoidă - sindromul Sjögren - granulomatoza Wegener • Boala Hodgkin • Neoplazii cu evoluție prelungită • Infecții virale • Imunosupresia iatrogenetică (agenți alkilanți și alte citostatice, Tacrolimus, Ciclosporina A, radioterapia)

Stările de imunodeficiență. Limfoamele primare gastrointestinale nonhodgkiniene sunt descrise frecvent la pacienții care suferă de perturbări ale sistemului imun, atât ale imunității celulare cât și a celei umorale [tabelul III]. De asemenea s-a observat că severitatea limfoamelor este direct proporțională cu severitatea imunodeficienței.

Factori de risc specifici LMNH primar gastric

Factorii de risc specifici limfoamelor primare gastrice sunt hiperplazia limfoidă a stomacului, cu caracter focal și *Helicobacter pylori*.

Hiperplazia limfoidă a stomacului, cu caracter focal se caracterizează prin apariția de foliculi reactivi în mucoasa și submucoasa gastrică. Pot apărea de la început sau secundar unei gastrite cronice atrofice. Este determinată de diferite specii de *Helicobacter*, mai frecvent *Helicobacter pylori*, și mai rar *Helicobacter felis*, *Helicobacter heilmanni*. Studii au demonstrat că și infecția cu virusul hepatitic C poate fi implicată în dezvoltarea hiperplaziei limfoide¹⁵. De obicei în aceste cazuri se dezvoltă limfoame MALT de joasă malignitate^{4,15}.

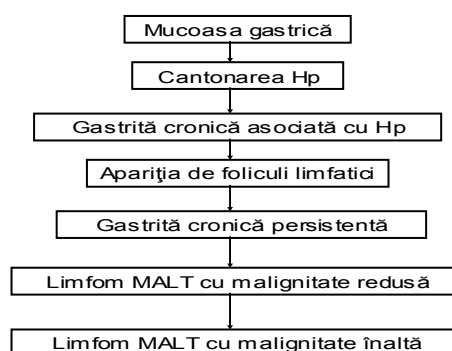


Fig. 1. Dezvoltarea limfomului MALT primar gastric⁴

Helicobacter pylori. Figura 1 ilustrează procesul de dezvoltare a limfomului MALT de tip gastric. Argumentele care susțin asocierea patogenetică dintre infecția cu *Helicobacter pylori* și dezvoltarea unui limfom gastric tip MALT sunt numeroase: a) testul serologic pozitiv pentru *Helicobacter pylori* este prezent la 85% dintre bolnavii cu limfom gastric și numai la 65% dintre cei cu limfoame non-gastrice, la lotul de control seropozitivitatea a fost dovedită doar la 55% dintre cazuri. În examinările bioptice *Helicobacter pylori* a fost detectat la 78% dintre pacienți^{4,17}; b) un procent crescut de bolnavi cu limfom tip MALT sunt infectați cu tipuri de *Helicobacter pylori* pozitive pentru Cag A, dovedite la testarea imunobiologică. Anticorpii antiCagA sunt depistați atât în ser cât și în culturi din mucoasa gastrică. Infecția cu *Helicobacter pylori* CagA pozitiv este mai frecventă în limfoamele MALT cu malignitate crescută^{4,18}; c) gastrita cu *Helicobacter pylori* induce apariția unei chemochine BCA-1, intens exprimată în limfoamele MALT^{4,19}; d) într-un studiu pe 217 pacienți cu limfoame MALT gastrice tratate cu triplă terapie pentru *Helicobacter pylori* timp de 7 luni s-a obținut o regresie histologică a limfomului gastric în 70% din cazuri. 55% au avut remisiune completă și 15% remisiune parțială. După 26 de luni de tratament au apărut recăderi la 7%. Remisiunea la nivel molecular demonstrată cu ajutorul reacției de polimerizare în lanț s-a obținut doar la jumătate din cazuri^{4,21}. Deci, terapia antibiotică este una supresivă și nu ablativă. Este un argument care pledează pentru recurgerea la

tratamentul chirurgical de la diagnosticarea limfoamelor primare gastrice, chiar și a celor cu grad redus de malignitate, pentru a se îndepărta masa tumorală, urmând ca ulterior să se aplice chimioterapia sau radioterapia locală⁴.

Privitor la implicarea directă a *Helicobacter pylori* în producerea limfoamelor primare gastrice sunt controverse: a) majoritatea populației a avut sau are infecție cu *Helicobacter pylori*, fără să dezvolte limfom; b) infecția cu *Helicobacter pylori* nu a fost evidențiată într-un număr de cazuri, o explicație pertinentă ar fi că *Helicobacter pylori* nu pare necesar pentru întreținerea proliferării limfoamelor MALT gastrice, fie că acesta a fost sau nu prezent la debutul bolii; c) *Helicobacter pylori* nu pare să joace vreun rol în dezvoltarea limfoamelor B cu celule mari (limfoamele MALT cu componentă înaltă de malignitate)^{4,22}.

Cercetări din ultimii ani au evidențiat o stânsă legătură între dezvoltarea țesutului MALT, respectiv al limfomului primar gastric cu alte specii de *Helicobacter*. *Helicobacter heilmanni* este de 300 de ori mai rar decât *Helicobacter pylori*. Morgner a studiat 5 pacienți cu limfom gastric infectați cu *Helicobacter heilmanni*; după 24 de luni de la eradicarea infecției nu s-a înregistrat recăderea limfomului sau reapariția infecției²³.

Factori de risc specifici LMNH primar intestinal

Predispoziția genetică. Dintre factorii de risc specifici limfoamelor primare intestinale se menționează predispoziția genetică. Este presupusă în *boala imunoproliferativă a intestinului subțire* (IPSID), o proliferare monoclonală plasmocitară cu producere de lanțuri grele α . Boala este mai frecvent întâlnită în anumite zone geografice, cu o largă răspândire în rândul rudelor apropiate ale bolnavilor care trăiesc în alte zone geografice. Pacienții prezintă o creștere a antigenelor de histocompatibilitate A9, A19, B12, uneori și anomalii ale cromozomului 14^{1,4}. IPSID în etapa sa pre-limfomatoasă se caracterizează prin proliferarea policlonală a limfocitelor și plasmocitelor în mucoasa și submucoasa intestinului subțire (jejun și duoden). În asocieră cu condiții socio-economice precare, malnutriție, este un factor de risc pentru dezvoltarea limfomului primar intestinal. Cel mai adesea LMNH este cu grad scăzut de malignitate și apare la bărbați între 10-30 de ani^{1,4}.

Boala celiacă crește riscul de dezvoltare a limfoamelor intestinale T cu grad crescut de malignitate. Limfomul apare după 5-10 ani de evoluție a bolii celiace, cu localizare mai frecvent la nivelul jejunului^{1,4,24}.

Bolile inflamatorii ale intestinului sunt factori de risc pentru dezvoltarea limfomului, mai ales după o evoluție îndelungată. În colită ulcerosă, mai ales la cei cu pancolită, limfomul se dezvoltă la nivelul colonului, cu incidență maximă între 50-60 de ani. În boala Crohn limfomul este îndeosebi la nivel ileo-cecal^{1,4}.

Hiperplazia nodulară difuză poate fi de asemenea sediul dezvoltării limfoamelor primare ale intestinului subțire sau gros. La copii și adulți tineri se înregistrează dezvoltarea limfomului secundar *hiperplaziei nodulare limfocitare* de la nivelul ileonului terminal și apendicelui⁴.

Concluzii

Cunoașterea și identificarea factorilor de risc ai limfoamelor nonhodgkiniene primare gastrice și intestinale este importantă din mai multe puncte de vedere: îndepărtarea factorilor de risc, atunci când este posibil, previne apariția limfomului; monitorizarea lor poate surprinde limfoamele într-un stadiu mai precoce cu resurse terapeutice mai bune; tratamentul limfoamelor cuprinde și tratamentul adresat condițiilor patologice favorizante îmbunătățind astfel prognosticul bolii.

Bibliografie

1. GALAFTEON O, SIMU G.: *Limfoamele maligne*, Veritas, Târgu Mureş, 1997, 157-168
2. GALE RP, WALDMANN TA, ARMIRAGE JO.: Recent progress in B- and T cell lymphomas, *Ann. Oncol*, 1994,5, 689-696
3. WEISENBURGER DD.: Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: Recent findings regarding an emerging epidemic, *Ann. Oncol*, 1994,5(1), 19-24
4. GALAFTEON O.: *Limfoamele maligne cu debut extraganglionar*, Veritas, Târgu Mureş, 2001, 32-75
5. RADASZKIEWICZ T, DRAGOSICS B, BAUER P.: Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis, *Gastroenterology*, 1992,102(5), 1628-1638
6. CACOUB P, RENOU C, ROSENTHAL E, COHEN P, LOURY I, LOUSTAUD-RATTI V et al.: Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection, *Medicine* (Baltimore), 2000,79(1), 47-56
7. EL-SERAG HB, HAMPEL H, YEH C, RABENECK L.: Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans, *Hepatology*, 2002,36(6), 1439-1445
8. CHOPRA S.: Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. [uptodate]; 2006 [updated 2005 november 21; cited 2006 september 12]. Available from: <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=heptitis/8737&type=A&selectedTitle=1~6>
9. POZZATO G, MAZZARO C, CROVATTO M, et al.: Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia, *Blood*, 1994, 84, 3047
10. JOHNSON CC, WILCOSKY T, KVALE P, ROSEN M, STANSELL J, GLASSROTH J et al.: Cancer incidence among an HIV-infected cohort. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group, *Am J Epidemiol*, 1997,146(6), 470-475
11. BIGGAR RJ, RABKIN CS.: The epidemiology of AIDS--related neoplasms, *Hematol Oncol Clin North Am*, 1996,10(5), 997-1010
12. KOBLIN BA, HESSOL NA, ZAUBER AG, TAYLOR PE, BUCHBINDER SP, KATZ MH et al.: Increased incidence of cancer among homosexual men, New York City and San Francisco, 1978-1990, *Am J Epidemiol*, 1996,144(10), 916-923
13. ARMENIAN HK, HOOVER DR, RUBB S, METZ S, MARTINEZ-MAZA O, CHIMIEL J et al.: Risk factors for non-Hodgkin's lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), *Am J Epidemiol*, 1996,143(4),374-379
14. GABUTTI G, VERCELLI M, DE ROSA MG, ORENGO MA, CASELLA C, GARRONE E et al.: AIDS related neoplasms in Genoa, Italy, *Eur J Epidemiol*, 1995,11(6),609-614
15. AULL MJ, BUELL JF, PEDDI VR et al.: MALToma: a Helicobacter pylori-associated malignancy in transplant patients: a report from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry with a review of published literature, *Transplantation*, 2003,75(2), 225-228
16. RUSKONE-FOURMESTRAUX A.: Helicobacter pylori et lymphome gastrique, *Hepato-Gastro*, 1996,3(2), 91-95
17. ECK M, SCHMAUSSER B, GREINER A et al.: Helicobacter pylori in gastric mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma, *Recent Results Cancer Res*, 2000,156, 9-18
18. PENGH H, RANALDI R, DISS TC et al.: High frequency of CagA+ Helicobacter pylori infection in high-grade gastric MALT B-cell lymphomas, *J pathol*, 1998,185(4), 409-412

19. MAYYUCHELII L, BLASER A, KAPPELER A et al.: BCA-1 is highly expressed in *Helicobacter pylori* – induced mucosa-associated lymphoid tissue and gastric lymphoma, *J Clin Invest*, 1999,104, 49
20. MAES B, BAENS M, MARYEN P et al.: The product of the t(11;18), an AP12-MLT fusion, is an almost exclusive finding in marginal zone cell lymphoma of extranodal MALT-type, *Ann Oncol*, 2000,11(5), 521-526
21. ZUCCA E, ROGGERO E, DELCHIER J-C et al.: Interim evaluation of gastric MALT lymphoma response to antibiotics in to ongoing LY03 randomized cooperative trial of observation vs. chlorambucil after anti*Helicobacter* therapy, *ASCO*, 2000 (rezumat)
22. XU WS, HO FCS, CHAN ACL et al.: Pathogenesis of gastric lymphoma: The enigma in Hong Kong, *Ann Oncol*, 1997,8(2), 41-44
23. MORGNER A, LEHN N, ANDERSEN LP et al.: *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection, *Gastroenterology*, 2000,118(5), 821-828
24. CATASSI C, FABIANI E, CORRAO G et al.: Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease, *JAMA*, 2002,287(11), 1413-1419

Risk factors for gastric and intestinal primary non-Hodgkin lymphomas

OLGA ORĂȘAN, LIUBOMIR PETROV, MONICA LENCU

Abstract

Malignant lymphomas are solid tumors of the cellular immunity system. Primary gastrointestinal lymphomas are non-Hodgkin lymphomas with B or T cell proliferation and with variable aggression.

The studies done in the last 2 or 3 decades showed correlations between several pathological conditions (risk factors) and the gastric primary lymphomas and especially the intestinal primary lymphomas. These pathological conditions have been identified as general risk factors with immunosuppressive role and local risk factors involved in prolonged antigenic stimulation. The risk factors for both gastric and intestinal lymphomas are: male sex, rural provenience, difficult social and economical conditions, genetic susceptibility and age. The specific risk factors for the gastric primary lymphomas are focal gastric lymphoid hyperplasia and *Helicobacter pylori*. The specific risk factors for the primary intestinal lymphomas are genetic factors, immunoproliferative small intestine disease (IPSID), celiac disease, ulcerative colitis, Crohn disease, intestinal lymphatic hyperplasia.

The understanding of the risk factors of the gastric and intestinal primary non-Hodgkin lymphomas is important for the prognosis and for the treatment decision.

Key words: non-Hodgkin lymphomas, risk factors.

BOLILE GENETICE ȘI NEURODEGENERATIVE CA ENTITĂȚI PARTICULARE ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL CLINIC AL SCLEROZEI MULTIPLE

ROMANA HOMORODEAN¹, LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ²

¹**Secția Neurologie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Cluj-Napoca**

²**Universitatea de Medicină și Farmacie "IULIU HAȚIEGANU" Cluj-Napoca**

Rezumat

Este cunoscut faptul că simptomatologia sclerozei multiple (SM) este foarte heterogenă. Deoarece nici unul dintre elementele clinice nu sunt specifice SM, în diagnosticul diferențial trebuie avută în vedere o gamă variată de afecțiuni cu tablouri clinice asemănătoare SM. Lucrarea de față își propune o trecere în revistă a unor entități mai rar întâlnite în practica curentă - boli genetice și neurodegenerative, dar care pot determina dificultăți în diferențierea lor clinică de SM.

În cadrul bolilor genetice și neurodegenerative am conturat: leucodistrofiile - în mod particular adrenoleucodistrofia, ataxiile primare cu referire aparte la boala Friedreich, bolile lizomale și dintre acestea neurolipidozele, bolile peroxizomale - boala Refsum, tulburări în metabolismul cupului (boala Wilson), boala neuronului motor, unele malformații cerebro-vasculare și vasculopatia cerebroretiniana ereditară. În aceste cazuri, prezența unor biomarkeri specifici, evidențierea mutațiilor genetice, lipsa modificărilor inflamatorii la nivelul lichidului cefelorașidian (LCR), aspectele imagistice, prezența semnelor extraneurologice asociate și evoluția clinică, sunt elemente care ajută la stabilirea diagnosticului.

Susținerea diagnosticului de SM se impune a fi bine dovedită deoarece acest diagnostic ar putea explica aproape orice eveniment neurologic ulterior și astfel atenția ar putea fi îndepărtată de la luarea în considerare a altor afecțiuni, chiar a unora mai rar întâlnite în practica clinică curentă.

Cuvinte cheie: boli neurodegenerative, boli genetice, scleroza multiplă.

Introducere

Scleroza multiplă (SM) reprezintă o afecțiune inflamatorie, autoimună, demielinizantă a sistemului nervos central, având o prevalență medie de aproximativ 30 : 100000, dar aceasta diferă între diferitele regiuni ale globului.

Simptomatologia SM este foarte heterogenă. Nici unul dintre elementele clinice nu sunt specifice SM, de aceea diagnosticul diferențial clinic constituie o etapă importantă în diagnosticul bolii, o serie de alte afecțiuni foarte variate pretându-se la confuzii cu SM [1,2]. Dintre principalele categorii de boli, mai rar întâlnite în practica clinică curentă, dar care pot avea la un moment dat o simptomatologie sugestivă pentru SM menționăm cele mai semnificative entități genetice și neurodegenerative. (tabelul nr. 1 și tabelul nr. 2)

Tabel 1 : Categorii de boli care seamănă clinic cu SM [1]

Alte boli inflamatorii (infecțioase și non-infecțioase)
Tulburări metabolice și endocrine
Boli genetice și neurodegenerative
Boli neoplazice
Anomalii structurale cranio-cerebrale și vertebrale
Boli toxice

Tabel 2 : Boligenetice și neurodegenerative care seamănă clinic cu SM [1]

Boli genetice și neurodegenerative
Leucodistrofiile (adrenoleucodistrofia)
Ataxiile primare
Sindromul malformațiilor cerebrovasculare
Vasculopatia cerebrotiniană hereditară
Bolile enzimatice lizozomale
Bolile peroxizomale
Boala Wilson
Boala neuronului motor

LEUCODISTROFIILE [2,3,4,5] (în particular adrenoleucodistrofia) pot ridica uneori probleme de diagnostic diferențial clinic cu scleroza multiplă. Acestea reprezintă un grup de boli metabolice cu determinism genetic în care se produce afectarea difuză a substanței albe (demielinizări sau deficit de mielinizare). Clinic se manifestă prin deficite motorii, spasticitate, hipotonie sau ataxie; cu cât debutul clinic este mai precoce cu atât evoluția clinică este mai severă și mai rapidă. În special cazurile cu debut tardiv, la vârsta adultă ridică probleme de diagnostic diferențial clinic și radiologic cu SM.

Adrenoleucodistrofia [5] se caracterizează prin demielinizări la nivelul sistemului nervos central și periferic asociate unei insuficiențe suprarenaliene. În funcție de defectul genetic există câteva forme clinice iar dintre acestea, adrenoleucodistrofia X linkată reprezintă forma cea mai obișnuită și asociază demielinizări ale hemisferelor cerebrale predominant în regiunile temporo-parieto-occipitale și insuficiență suprarenaliană (se mai numește boala brozată a lui Schilder). De obicei boala debutează în copilărie (între 4 și 8 ani), prin tulburări vizuale și are o evoluție rapid-progresivă cu deces în câțiva ani, diferențierea de SM fiind astfel destul de facilă. Există însă și o formă cu debut tardiv și evoluție lentă, în care insuficiența suprarenaliană poate lipsi și care se manifestă la adultul tânăr ca adrenomieloneuropatie. În aceste cazuri, absența unor cazuri familiale fac uneori dificil diagnosticul față de SM. Diferențierea față de SM este în mod particular dificilă în cazul femeilor heterozigote, purtătoare ale mutației genetice, care pot fi simptomatice sub forma unei paraplegii spasmodice cu debut tardiv sau pot prezenta semne neurologice ce se remit parțial și benzi oligoclonale de Ig în lichidul cefalorahidian (LCR). Diagnosticul de adrenoleucodistrofie se confirmă prin determinarea concentrației plasmatice crescute de acizi grași cu lanț lung.

ATAXIILE PRIMARE [1,2] reprezintă un grup heterogen de boli conținând aproximativ 50 de sindroame diferite care au în comun un determinism genetic (dar există și forme sporadice), afectarea cortexului cerebelos și afectarea de grade diferite a măduvei spinării, nervilor periferici și a altor regiuni ale sistemului nervos. Conform clasificării clinice propuse de Greenfield și Harding, se împart în trei subgrupuri: 1) *ataxii spinocerebeloase* în care există asociat afectarea MS; 2) *ataxii cerebeloase pure* fără alte tulburări neurologice asociate; 3) *ataxii cerebeloase complicate*, asociind afectare retiniană, optică, oculomotorie, auditivă, piramidală, extrapiramidală, nervoasă periferică.

Boala Friedreich [6] reprezintă prototipul ataxiilor spinocerebeloase, are o transmitere AR și de aceea istoricul clinic familial poate lipsi. Debutează clinic înaintea vârstei de 25 ani și se caracterizează prin: ataxie propioceptivă, disartrie, abolirea ROT la nivelul membrelor inferioare, tulburări de sensibilitate profundă, sindrom piramidal, tulburări vizuale (datorate unei atrofii optice), tulburări oculomotorii. Asociat pot exista afectări cardiace (cardiomiopatie hipertrofică) care modifică prognosticul vital, cifoscolioză, picior scobit. Diagnosticul este confirmat prin evidențierea defectului genetic (mutație la nivelul genei codante a frataxinei).

Ocazional, pot exista confuzii între SM și ataxiile ereditare, în particular cele aparținând grupului de ataxii spinocerebeloase. Argumente clinice în favoarea acestora din urmă ar fi: istoricul familial, debutul insidios și evoluția lentă a bolii, relativa simetrie a simptomatologiei și existența unor modele clinice stereotipe. Conservarea reflexelor cutanate abdominale și absența tulburărilor sfincteriene, prezența afectărilor extraneurologice (cardiace, cifoscolioza, picior scobit, etc), absența modificărilor inflamatorii în LCR sunt alte trăsături care îndrumă diagnosticul spre existența unei heredoataxii.

BOLILE ENZIMATICE LIZOZOMALE [1,2] reprezintă o familie de boli care rezultă din diferite defecte ale funcțiilor lizozomale ce presupun deficiența unei enzime specifice cu acumularea substratului enzimatic (cel mai adesea în interiorul lizozomilor) ce duce la moartea neuronală. Cele mai multe au o transmitere AR, în prezent cunoscându-se mai mult de 40 de boli pentru care defectul genetic a fost determinat. Multe dintre aceste boli pot fi clasate în grupul **sfinbolipidozelor** care rezultă dintr-o anomalie genetică în metabolismul lipidelor cu depunerea acestora în diferite organe, acumularea lor intracerebral constituind **neurobolipidozele**. Debutul clinic se face de regulă în copilărie, evoluția este progresivă iar cele mai multe sunt fatale până în adolescență (deși există mai multe variante fenotipice). Diagnosticul trebuie avut în vedere în fața oricărui caz care asociază disfuncție neurologică progresivă, hepato-splenomegalie și/sau disostoza scheletală. Manifestările neurologice cuprind: demența progresivă, epilepsie (prin implicarea neuronilor corticali), tulburări vizuale (prin atingerea nervului optic), surditate, spasticitate, ataxie.

Unele forme, în care predomină semnele neurologice, pot fi apropiate clinic de formele pediatrice ale SM. Evoluția progresivă (majoritatea formelor pediatrice de SM sunt recurent-remisive), prezența în principal a retardului intelectual (în SM apare de obicei în evoluția bolii prin afectarea corpului calos și atrofia cerebrală) și a crizelor epileptice (excepționale în SM), prezența semnelor extraneurologice și a istoricului familial constituie elemente în favoarea diagnosticului de neurobolipidoză. Examinările imagistice contribuie la stabilirea diagnosticului (demonstrând atrofie corticală +/- dilatare ventriculară) care este confirmat prin biopsie cerebrală.

BOLILE PEROXIZOMALE [2,3] constituie un grup de boli genetice caracterizate printr-o tulburare a uneia sau mai multor funcții peroxizomale. Printre anomaliile *structurale*, se încadrează sindromul cerobro-hepato-renal Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatală, boala Refsum infantilă și condrodisplazia rizomielică punctată. În aceste cazuri se produc disfuncții neurologice severe datorate migrării anormale a neuronilor în SNC (apar tulburări de migrare neuronală în timpul dezvoltării cortexului cerebral și cerebelului datorită lipsei de funcție a peroxizomilor). Există și alte tipuri de anomalii limitate la o *deficiență enzimatică* biochimică elementară, cum se regăsește în adrenoleucodistrofia X linkată și în boala Refsum clasică.

Boala Refsum se caracterizează prin acumularea în organism a acidului fitanic (acid gras ramificat de origine exogenă), are o transmitere AR iar debutul clinic are loc de regulă la o vârstă tânără. Tabloul clinic al bolii este polimorf, caracterizat prin: retinita pigmentară cu hemeralopie și reducerea concentrică a câmpului vizual; polineuropatie senzitivo-motorie predominant distală; ataxie cerebeloasă; surditate;

cardiopatie ; manifestări cutanate de tip ihtiozic. Biochimic are loc creșterea concentrației serice de acid fitanic.

Manifestările clinice neurologice pot fi apropiate de celor din SM, dar asocierea polineuropatiei și a manifestărilor extraneurologice (absente în SM) și prezența istoricului familial pledează pentru boala Refsum. Diagnosticul este confirmat prin dozarea acidului fitanic în ser și urină (concentrații crescute), iar un regim alimentar sărac în acid fitanic stabilizează simptomele.

BOALA WILSON [2,3,7,8,] este determinată de o tulburare în metabolismul cuprului și are un determinism genetic de tipul AR. Manifestările neurologice sunt variabile și asociază un sindrom diskinetik dominat de un tremor localizat preponderent la nivelul membrelor superioare și un sindrom distonic variabil care poate fi de tip parkinsonian asociind rigiditate și distonie în flexie ; mult mai caracteristic însă apare o distonie în timpul mersului împiedicând mișcările voluntare. Evoluția este rapid – progresivă cu agravarea manifestărilor motorii, apariția tulburărilor psihice și deteriorare intelectuală până la stadiul de demență. În lipsa tratamentului, boala duce la deces în câțiva ani de la debutul clinic de unde și importanța diagnosticării cât mai precoce.

Poate avea un tablou clinic inițial asemănător celui din SM, deși în SM semnele extrapiramidale sunt excepționale, în special la debutul bolii. În favoarea diagnosticului de boală Wilson pledează existența modificărilor *biochimice* (cuprul liber din ser crescut, cupremia totală scăzută, ceruloplasmina serică scăzută, cupruria crescută), *oftalmologice* (inel Kayser-Fleischer), *ale biopsiei hepatice* (creșterea conținutului de Cu >250mg/g greutate uscată), *genetice* (mutația genei codante a unei ATP-aze care intervine în transferul cuprului, încorporarea acestuia în ceruloplasmina și excreția lui biliară și care se găsește pe cromozomul 13), asocierea acestor modificări tranșând diagnosticul.

BOALA NEURONULUI MOTOR [2,3,9,10] este o afecțiune neurodegenerativă asociind o afectare a neuronului motor central și periferic în care se produce o degenerare progresivă a motoneuronului din coarnele anterioare ale măduvei spinării (mai accentuată la nivel cervical) și de la nivelul bulbului rahidian. Durata medie de supraviețuire este de 4-5 ani în 50% din cazuri, în 15% din cazuri fiind egală sau superioară la 10 ani. Tabloul clinic este heterogen, în funcție de localizarea lezională inițială și de importanța atingerii motoneuronului periferic sau central. *Sindromul de neuron motor periferic* asociază un deficit motor (debutând de obicei distal la nivelul membrului superior) și atrofie musculară predominant distală, paralizie bulbară progresivă labio-gloso-faringiană cu tulburări de fonație și dificultăți de deglutiție. În mod caracteristic sunt prezente fasciculațiile (la nivel lingual sau la nivelul membrelor) iar tulburările obiective de sensibilitate sunt absente (subiectiv, crampele musculare sunt prezente în mai mult de 50% din cazuri). *Sindromul piramidal* asociază hiperreflexie, spasticitate, având ca și particularități absența semnului Babinski în 50% din cazuri, conservarea reflexelor cutanate abdominale, prezența reflexului palmo-mentonier care este cel mai adesea exagerat.

Stadiile precoce de boală, manifestate clinic doar printr-o hemipareză sau o monopareză moderată izolată, pot pune probleme de diagnostic diferențial cu SM. Absența modificărilor imagistice și LCR ce apar în SM, evoluția progresivă cu agravare destul de rapidă cu completarea tabloului clinic având particularitățile descrise anterior îndrumă diagnosticul. În SM atrofiile musculare apar de obicei după mai mulți ani de evoluție și se conturează de obicei la nivelul mușchilor mâinii, fasciculațiile sunt absente iar tulburările de sensibilitate sunt frecvente apărând frecvent încă de la debutul bolii.

Unele MALFORMAȚII CEREBROVASCULARE [2,3,7] cum ar fi **angiomul cavernos** localizat la nivelul trunchiului cerebral sau medular care se prezintă cu episoade multiple de sângerare pot simula clinic puseele din formele recurent-remisive ale SM. Examenul IRM însă vizualizează sângerarea și evidențiază leziunile vasculare.

Examinări IRM repetate și evoluția ulterioară a bolii ajută la diferențierea diagnosticului. În SM simptomele de afectare a trunchiului cerebral de regula se remit surprinzător într-un număr mare de cazuri.

VASCULOPATIA CEREBRORETINIANĂ HEREDITARĂ [11] reprezintă o entitate hereditară rară cutransmitere AD. Se caracterizează prin anomalii ale vaselor mici retiniene și cerebrale cât și prin apariția unor pseudotumori cerebrale localitate preponderent fronto-parietal cu afectarea exclusivă a asubstanței albe (cu păstrarea neafectată a substanței cenușii). Deși există o predispoziție spre structurile vasculare cerebrale și retiniene, și celelalte organe pot fi afectate (rinichi, colon, etc). Tabloul clinic cuprinde tulburări vizuale progresive (de obicei bilaterale) asociate unor deficite neurologice (în funcție de localizarea pseudotumorii).

Uneori SM și această entitate pot avea tablouri clinice asemănătoare, cu atât mai mult dacă manifestările oculare și neurologice sunt asociate. Tulburările vizuale pot apărea destul de brusc încât să ridice suspiciunea unei nevrite optice retrobulbare bilaterale. Istoricul familial pozitiv (cu prezența mai multor cazuri asemănătoare în cadrul aceleiași familii), neuroimagistica cu evidențierea leziunii pseudotumorale localizate în substanța albă, examenul oftalmoscopic cu evidențierea neovascularizației retiniene precum și evoluția progresivă și eventuala atingere a altor organe, sunt elemente care îndrumă însă diagnosticul spre aceasta din urmă. Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie cerebrală și retiniană.

Concluzie

Manifestările neurologice ale SM sunt foarte variate și pun diferite probleme de diagnostic diferențial cu un număr mare de boli. Heterogenitatea simptomelor clinice este determinată de localizarea variată a zonelor de demielinizare și de extinderea lor. Susținerea diagnosticului de SM se impune a fi bine dovedită deoarece acest diagnostic ar putea explica aproape orice eveniment neurologic ulterior și astfel atenția ar putea fi îndepărtată de la luarea în considerare a altor afecțiuni, chiar a unora mai rar întâlnite în practica clinică curentă.

Bibliografie

1. BAJENARU O.: *Ghiduri de diagnostic si tratament in neurologie*, Editura Medicala Amaltea, Bucuresti, 2005, 116-139.
2. ROPPER A.H., BROWN R.H. et al: *Adams and Victor's principles of neurology*, Mc Graw-Hill, New-York, 2005, 771-958.
3. COTRAN R., KUMAR V., COLLINS T.: *Robbins pathologic basic of disease*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1999, 139-259.
4. BERGER J., GARTNER J.: X-linked adrenoleucodystrophy: Clinical, biochemical and pathogenetic aspects, *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1763(12), 1721-32.
5. DESLOQUES L., JANUEL A.C., et al: X-linked adult onset adrenoleucodystrophy. A case report, *J Neuroradiol*, 2006, 33(3), 201-205.
6. WILSON R.B.: Iron dysregulation in Friedreich ataxia, *Semin Pediatr Neurol*, 2006, 13(3), 166-175.
7. HUFSCHEIDT A., LUCKING C.H.: *Neurologie integrala. De la simptom la tratament*, Editura Polirom, Iasi, 2002, .
8. WISCHOWICZ H.M., CUBALA W.J., et al: Wilson's disease associated with delusional disorder, *Psychiatry Clin Neurosci*, 2006, 60(6), 758-760.
9. BEHIN A., PRADAT P.F.: *Neurologie*, Doin, Rueil-Malmaison, 2002.
10. PRADAT P. F., BRUNETEAU G.: Differential diagnosis and atypical subsets of ALS, *Rev Neurol (Paris)*, 2006, 162(2), 4S81-4S80.

11. WEIL A., REIFENBERGER G., et al: Cerebroretinal vasculopathy mimicking a brain tumor: a case of a rare hereditary syndrome, *Neurology*, 1999, 53, 629.

Genetic and neurodegenerative diseases- special entities in the clinical differential diagnosis of multiple sclerosis

ROMANA HOMORODEAN, LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ

Abstract

The heterogeneous feature of symptoms in Multiple Sclerosis is well known. Because none of the clinical aspects are specific, for differential diagnosis of MS, we must take into account a lot of diseases having similar clinical pictures. This paper reviews some entity rarely met in current practice – genetic and neurodegenerative diseases, which could impose real differentiating problems.

Within genetic and neurodegenerative diseases we described: leucodystrophies and particularly adrenoleucodystrophy, primary ataxias addressing especially Friedreich disease, lysosomal diseases with respect to neuropiloidosis, peroxisomal diseases - Refsum disease, deficiency in copper metabolism (Wilson disease), motor neuron disease, some cerebro-vascular malformations, hereditary cerebroretinian vasculopathy. In these situations, the presence of specific biomarkers, detection of genetic mutations, the lack of inflammatory changes within CSF, associated extraneurological signs and clinical follow-up represent elements which might help in establishing the diagnosis.

In summary, the diagnosis of MS must be proven, because such a diagnosis could explain merely any future neurological event, and thus the attention could be diverted from taken into account other diseases, even those rarely met in the current practice.

Key words: neurodegenerative diseases, genetic diseases, multiple sclerosis

RELAȚIA DINTRE PANCREATITA CRONICĂ ȘI CANCERUL PANCREATIC

MILEA VIORICA¹, MIRON NICOLAE², CRISTEA VICTOR²

¹ Spitalul Județean Bistrița, Bistrița Năsăud

² Catedra de Imunologie clinică, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Rezumat

Rolul inflamației în oncogeneză a fost cercetat îndelung în ultimii ani, în dorința de a aduce noi lămuriri asupra etiologiei cancerului și de a-i prevedea apariția cât mai precoce cu putință. În cazul neoplasmelor pancreatice este îndeosebi util demersul descoperirii unor markeri de apariție precoce, deoarece aceste neoplasme au supraviețuire redusă, de sub 1% la 5 ani, în ciuda progreselor terapeutice actuale. Recent s-au publicat numeroase studii care arată legătura clară dintre pancreatita cronică și apariția cancerului pancreatic, în principal prin identificarea unor molecule a căror dozare în laborator sa ajute clinicianul în efectuarea unui screening populațional. Aceste molecule sunt legate de procesul cronic inflamator și constituie legătura dintre activarea celulară din cadrul inflamației și cea specifică oncogenezei. În acest articol ne propunem să prezentăm cercetările recente legate de conexiunea dintre inflamație și cancer, concentrându-ne asupra mediatorilor inflamatori, citokinelor și moleculelor de adeziune.

Cuvinte cheie: pancreatită cronică, neoplasm pancreatic, inflamație, oncogeneză, citokine, molecule de adeziune

Introducere

Legătura cauzală între inflamația cronică și cancer a fost pentru prima oară descrisă acum aproape 200 de ani. În acea perioadă chirurgul francez Jean Nicholas Marjolin a observat dezvoltarea carcinomului cu celule scuamoase pe rănilor deschise care prezentau semne cronice de inflamație (1). De la acea descriere originală, au fost recunoscute o varietate de boli inflamatorii ca fiind predispozante pentru dezvoltarea unei neoplazii, inclusiv cancere ale tubului digestiv. De exemplu, există un risc crescut de cancer colorectal la pacienții cu colită ulceroasă sau boală Chron (2), și riscul crește cu severitatea inflamației și durata bolii (3,4). Mai mult, există astăzi medicamente antiinflamatoare care pot să scadă riscul apariției cancerului colorectal (5). În ultimul timp s-au descoperit strategii de chemoprevenție pentru tumorile care apar în țesuturile afectate de inflamație cronică. Cancerul pancreatic este a cincea cauză de deces oncologic în lumea occidentală. Anual în SUA apar aproximativ 30.000 de cazuri și numărul de decese este tot atât de mare (6). Singura atitudine terapeutică curativă este chirurgia, dar mai puțin de 15% din pacienți sunt candidați pentru rezecții complete la momentul diagnosticului (7). Mortalitatea prin această neoplazie se datorează creșterii rapide în dimensiuni și tendinței accentuate de a metastaza sau de a invada organele adiacente. Noile strategii terapeutice care pot opri progresia stărilor premaligne către cancer sunt cele mai în măsură să ofere o speranță în abordarea medicală a cancerului pancreatic.

O serie de studii publicate recent au evidențiat o creștere a incidenței cancerului pancreatic în rândul pacienților cu pancreatită cronică, comparativ cu populația generală. Rata standardizată a incidenței în diferite studii are valori între 3,8 și 18,5 (8), iar creșterea riscului relativ poate ajunge până la de 16 ori față de persoanele fără pancreatită cronică (9). Pancreatita familială, deși responsabilă de mai puțin de 1% din totalul cazurilor de pancreatită cronică, crește și ea riscul de cancer pancreatic (10). Istoricul familial de pancreatită cronică poate fi de asemenea un factor de risc pentru apariția cancerului de pancreas. Există studii care arată că prezența în familie a unui pacient cu pancreatită cronică, crește riscul la descendenți de a face un neoplasm cu aceeași localizare de până la 53 de ori (11).

Dovezi moleculare ale relației dintre pancreatita cronică și cancerul pancreatic

Legătura dintre inflamație și cancer a fost formulată inițial ca teorie și este din ce în ce mai bine susținută. Inițial s-a afirmat că doar inflamația prin ea însăși nu ar putea conduce în timp la apariția unei neoplazii, fiind necesară și acțiunea altor factori de risc cum ar fi fumatul. Actual, în studii populaționale mari, în care riscul a fost ajustat statistic, eliminându-se contribuția fumatului și cancerelor pancreatice apărute la mai puțin de 5 ani de la descoperirea pancreatitei cronice, s-a arătat că riscul relativ de a dezvolta o neoplazie pancreatică rămâne în continuare crescut⁸. Mai mult, la nivel molecular s-au descoperit modificări similare în inflamație și cancer în țesuturile pancreatice. De exemplu, gena K-ras, care este mutată în aproape 100% din cazurile de tumori pancreatice, apare cu aceleași mutații și în 42% din pancreatitele cronice (12). Mediatorii inflamatori din pancreatita cronică au fost și ei evaluați pentru a susține teoria amintită. Ciclooxygenaza 2, care este supraexprimată într-o gamă largă de neoplazii gastrointestinale, s-a arătat că este activă peste limitele normale și în pancreatita cronică (13). Compusul mutagen carbonilic numit malondialdehidă este de asemenea crescut în pancreatita cronică. Malondialdehidă apare prin peroxidarea lipidelor în cadrul stresului oxidativ specific inflamațiilor cronice (14). O sinteză actuală legată de apariția neoplaziilor prin inflamație cronică este prezentată în figura 1.

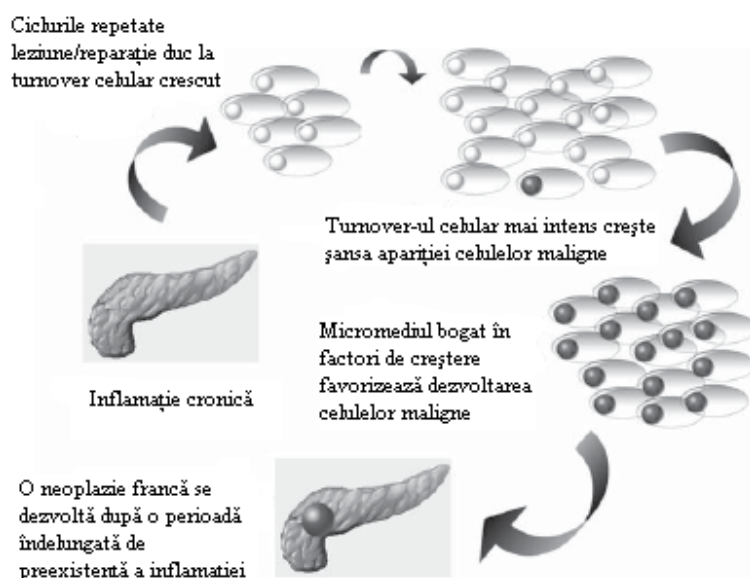


Fig. 1 – Teoria dezvoltarea neoplaziilor pancreatice pe terenul unor inflamații cronice (după Garcea și colaboratorii (15))

Rolul factorului de transcriere NF- κ B în inflamație și oncogeneză

Printre alte molecule studiate pentru a susține rolul inflamației în apariția cancerului se numără și NF- κ B, un factor nuclear de transcripție cu localizare citosolică. NF- κ B este indus sub acțiunea unor semnale proinflamatorii venite de la receptorul pentru antigen al limfocitelor T sau de la receptori pentru citokine, și se deplasează intranuclear unde stimulează transcripția genelor sintetazelor inductibile ale oxidului nitric – iNOS, ciclooxigenazei 2, ciclonei D1 și interleukinei 8 (16). NF- κ B poate de asemenea să inhibe apoptoza. Astfel, un factor nuclear de transcripție indus prin inflamație cronică poate contribui la oncogeneză prin perturbarea ciclului celular, ca urmare a stimulării ciclonei D1 și prin inhibarea apoptozei. NF- κ B este crescut în unele linii tumorale de laborator, dar și în țesuturile pancreatice recoltate de la pacienții cu neoplazii. NF- κ B are și potențial angiogenetic prin sinteza de factori proangiogeni, de VEGF și IL-8 (17). IL-8 poate stimula direct creșterea tumorală, angiogeneza și invazivitatea tumorilor pancreatice (18).

Activarea NF- κ B poate fi responsabilă de apariția rezistenței tumorilor pancreatice la efectul proapoptotic al unor agenți chimioterapici (19). De aici încercările de a bloca acțiunea acestui factor de transcripție în terapia oncologică. Acest lucru a fost încercat deocamdată *in vivo*, cu substanțe precum sulfasalazina, ce augmentează acțiunea factorului endogen de blocare a NF- κ B – I κ B α , LDCO1 – o proteină care blochează în amonte activarea NF- κ B sau polifenoli de tipul resveratrol și quercetin care limitează activarea NF- κ B prin eliminarea radicalilor liberi de oxigen (20,21).

Rolul ciclooxigenazei și lipooxigenazei

Ciclooxigenaza 2 este izoforma inductibilă a ciclooxigenazelor, cu rol dovedit în apariția neoplaziilor încă din 1994 (22). Prin Western blott, RT-PCR și tehnici de hibridizare *in situ* (FISH) s-a dovedit că această enzimă apare crescută în tumorile pancreatice. Ea duce la formarea de prostaglandine, prostaciline și tromboxani, prin care scade indexul apoptotic, crește invazia perineurală și crește expresia Ki-67 la nivel tisular. Ki-67 este un marker al activității celulare, fiind prezent doar în țesuturile în diviziune, cu celule aflate în faza G1, G2 și S, dar nu și în celulele în faza dormanță G0. Prostaglandinele, în special PGE-2, poate inhiba *in vivo* funcția celulelor NK (23). COX-2 inhibă apoptoza, crește producția de VEGF și induce angiogeneza în linii celulare tumorale care provin din pancreas. COX-2 se asociază cu tumorigeneza mai ales la pacienții cu tumori endocrine de pancreas. De aceea, aspirina dar și alte antiinflamatorii nesteroidiene au fost utilizate în laborator pentru a limita proliferarea celulară în linii tumorale de pancreas (24).

Înrudită cu ciclooxigenaza este și enzima numită lipooxigenază (LOX) care conduce la formarea de leucotriene. Prezența în cantitate mare a acestei enzime la nivel pancreatic a fost dovedită prin Western blott și RT-PCR. Are implicații similare cu ale COX în oncogeneză. Sudii *in vivo* pe linii tumorale pancreatice au arătat că utilizarea de antiinflamatoare care blochează LOX pot limita proliferarea celulelor neoplazice și metastazarea (25).

Rolul oxidului nitric

Oxidul nitric (NO) este un important mediator al inflamației și al carcinogenezei. Este produs prin acțiunea NO-sintetazelor (NOS), enzime care converg L-arginina la L-citrulină, cu formarea de NO. Există izoforme constitutive ale NOS la nivel endotelial și neuronal, dar și o forma inductibilă, exprimată de o serie de tumori și macrofage activate. Rolul exact al NO în carcinogeneză este neclar. El activează producția de prostaglandine prin activarea COX, stimulează sinteza de IL-8. În cantități mici este anti-apoptotic, în timp ce nivele tisulare mari de NO duc la blocarea celulelor în G1 și oprirea ciclului celular.

Rolul interleukinelor și al moleculelor de adeziune

Interleukinele care apar prin stimularea inflamatorie cronică, de tipul TNF- α , IL-1, IL-6 și IL-8 au fost deasemenea incriminate în oncogeneză. TNF- α are în mod clasic un rol de inducere a apoptozei în celulele tumorale. Acțiunea sa este de fapt duală, pentru că stimulează și factorul nuclear de transcripție NF- κ B, cu rol antiapoptotic. IL-1 α și IL-1 β induc sinteza de TNF- α printr-o buclă de feed-back pozitiv. Aceste citokine sunt responsabile și de simptomele neoplaziei, precum febra, scăderea ponderală, astenia. Interleukina-8 face parte din superfamilia de citokine de tip CXC, având acțiune chemotactică asupra neutrofililor, creșterea expresiei unor molecule de adeziune celulară necesare migrării, precum și creșterea eliberării de enzime de către macrofage în cursul inflamației. Pe lângă aceste roluri clasice proinflamatorii, IL-8 are și acțiune de factor de creștere autocrin, dovedit pentru o serie de neoplazii precum cele colorectale, ale sânelui sau ovariene (26). În linii tumorale de pancreas, IL-8 mărește potențialul de metastazare și invazivitate. Are o acțiune augmentată de IL-1, altă citokină proinflamatorie prezentă în pancreatita cronică. Hipoxia și acidoza, fenomene des întâlnite în tumori, facilitează acțiunea IL-8 (27). În ceea ce privește interleukina-6, aceasta a fost determinată la 13 pacienți cu carcinom pancreatic avansat și nivelele sale serice s-au corelat pozitiv cu proteinele de fază acută (28).

Sub acțiunea interleukinelor are loc expresia atât la nivel tumoral, cât și al endoteliului vascular, de molecule de adeziune care favorizează angiogeneza și metastazarea. Printre acestea se numără ICAM-1, VCAM-1, CD-44 și liganzii lor LFA-1 și VLA-4. Într-un studiu *in vitro* pe linii tumorale de pancreas s-a arătat că, după stimularea acestor celule cu TNF- α sau IL-1 β , cresc semnificativ în lichidul de cultură nivelele ICAM-1 și CD44 (29). Consecutiv s-a înregistrat creșterea aderenței celulelor tumorale la celule mezoteliale adăugate în mediu, dovedind și implicarea moleculelor de adeziune stimulate prin inflamație în oncogeneză.

Concluzii

1. În literatura recentă s-au acumulat suficiente dovezi în sprijinul ideii că inflamația poate fi un teren propice pentru apariția cancerului, chiar dacă nu ne referim strict la pancreas.
2. Studiile dovedesc că o serie de molecule care sunt supraexprimate în cadrul proceselor inflamatorii cronice au efect oncogen, prin amorsarea unor mecanisme moleculare care conduc la activare celulară, care va culmina prin apariția fenotipului malign.
3. Aceste studii epidemiologice și moleculare prezintă implicații clinice. Pacienții cu boli inflamatorii cronice necesită urmărire periodică prin metode serologice și imagistice pentru a surprinde eventuala apariție a unui proces neoplazic.
4. Sunt necesare studii suplimentare care să precizeze care sunt cei mai adecvați markeri biologici care ar putea indica iminența apariției unui cancer pe fond inflamator. Va fi deasemenea utilă precizarea frecvenței cu care trebuie făcute urmărirea periodică și combinația de metode imagistice și de laborator care trebuie aplicate unui pacient cu o boală inflamatorie cronică, în cazul nostru pancreatita, la fiecare prezentare la medic.

Bibliografie

1. MARJOLIN JN. Ulcere. *Dictionnaire de Medecine*. Vol 21. Pratique, 1828.
2. ADELSTEIN P, BALDWIN JA, FEDRICH J. Cancers of the large bowel: associated disorders in individuals. *Cancer* 1979;43:2553–2557.
3. KONIG H, HERMANEK P, ROSCH W. Clinical conference: Unusual course of chronic colitis. *Acta Hepatogastroenterol* (Stuttg) 1976;23:227–231.

4. EKBOM A, HELMICK C, ZACK M. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228–1233.
5. EADEN J. Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(Suppl 2):15–21.
6. JEMAL A, MURRAY T, SAMUELS A. Cancer statistics, 2003. *Că Cancer J Clin* 2003;53:5–26.
7. LILLEMOE KD, YEO CJ, CAMERON JL. Pancreatic cancer: state-of-the-art care. *Că Cancer J Clin* 2000;50:241–268.
8. TALAMINI G, FALCONI M, BASSI C, SARTORI N, SALVIA R, CALDIRION E, et al: Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1253–1260.
9. LOWENFELS AB, MAISONNEUVE P, CAVALLINI G, AMMANN R, LANKISCH PG, ANDERSON JR, et al: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993; 328:1433–1437.
10. GHADRIAN P, LIU G, GALLINGER S, SCHMOCKER B, PARADIS A, LAL G et al: Risk of pancreatic cancer among individuals with a family history of cancer of the pancreas. *Int J Cancer* 2002; 97: 807–810.
11. WHITCOMB DC, APPLEBAUM S, MARTIN SP: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic carcinoma. *Ann NY Acad Sci* 1999; 880:1433–1437.
12. QUENEAU PE, ADESSI GL, THIBAUT P: Early detection of pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis; diagnostic utility of a K-ras point mutation in the pancreatic juice. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:700–704.
13. SCHLOSSER W, SCHLOSSER S, RAMADANI M, GANSUAGE F, GANSUAGE S, BEE HG: Cyclooxygenase-2 is overexpressed in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2002;25:26–30.
14. BASSO D, PANNOZZO MP, PLEBANI M, MEGGIATO T, ZANINOTTO M, PICCOLI et al: Lipid peroxidation and renal tubular damage in chronic pancreatic diseases: is there any relationship. *J Med* 1994; 25: 91–104.
15. GARCEA G, DENNISON AR, STEWARD WP, BERRY DP. Role of inflammation in pancreatic carcinogenesis and the implications for future therapy. *Pancreatol* 2005;5:514-529.
16. SHI Q, LE X, ABBRUZZESE JL, WANG B, MUJAIDA N, MATSUSHIMA K et al: Cooperation between transcription factor AP-1 and NF-kappaB in the induction of interleukin-8 in human pancreatic adenocarcinoma cells by hypoxia. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19: 1363–1371.
17. SHI Q, LE X, WANG B, XIONG Q, ABBRUZZESE JL, XIE K: Regulation of interleukin-8 expression by cellular pH in human pancreatic adenocarcinoma cells. *J Interferon Cytokine Res* 2000; 20: 1023–1028.
18. CRISTEA V. Mediatori moleculari ai răspunsului imun. În: Cristea V (sub red.), *Imunologie fundamentală*, Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2002, 179-207.
19. FAHY BN, SCHLIEMANN MG, VIRUDACHALAM S, BOLD JG: Inhibition of AKT abrogates chemotherapy-induced NF-KB survival mechanisms: implications for therapy in pancreatic cancer. *J Am Coll Surg* 2004;198: 591–599.
20. MOURIA M, GUKOVSKAYA AS, JUNG Y, BUECHLER P, HINES OJ, REBER HA et al: Food-derived polyphenols inhibit pancreatic cancer growth through mitochondrial cytochrome C release and apoptosis. *Int J Cancer* 2002; 98:761–769.
21. MUERKOSTER S, ARLT A, WITT M, GEHRZ A, HAYE S, MARCH C et al: Usage of the NF-KappaB inhibitor sulphasalazine as a sensitizing agent in combined chemotherapy of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2003; 104: 469–476.
22. EBERHART CE, COFFEY RJ, RADHIKA J, GIARDIELLO FM, FERRENBACH S, DUBOIS RN: Upregulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183–1188.

23. COSTIN N. Imunologia tumorilor. În: Cristea V (sub red.): *Imunologie clinică*, Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2002.
24. KOKAWA A, KONDO M, GOTODA T, ONO H, SAITO D, NAKADAIRA S et al: Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors. *Cancer* 2001; 91:333–338.
25. TONG WG, DING XZ, WITT M, ADRIAN TE: Lipoxigenase inhibitors attenuate growth of human pancreatic cancer xenografts and induce apoptosis through the mitochondrial pathway. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 929–935.
26. YONEDA J, KUNIYASE H, CRISPENS MA, PRICE JE, BUCANA CD, FIDLER IJ: Expression of angiogenesis- related genes and progression of human ovarian carcinomas in nude mice. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 447–454.
27. MATSUO Y, SAWAI H, FUNAHASHI H, TAKAHASHI H, SAKAMTO M, YAMA M et al: Enhanced angiogenesis due to inflammatory cytokine from pancreatic cancer cell lines and relation to metastatic potential. *Pancreas* 2003; 28:344–352.
28. BARBER MD, FEARON KC, ROSS JA: Relationship of serum levels of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and tumour necrosis factor receptors to the acute-phase response in advanced pancreatic cancer. *Clin Sci* 1999;96: 83–87.
29. VAN GREVENSTEIN WM, HOFLAND LJ, JEEKEL J, VAN EIJCK CH. The expression of adhesion molecules and the influence of inflammatory cytokines on the adhesion of human pancreatic carcinoma cells to mesothelial monolayers. *Pancreas*. 2006;32:396-402.

The relationship between chronic pancreatitis and pancreatic cancer

MILEA VIORICA, MIRON NICOLAE, CRISTEA VICTOR

Summary

The role of inflammation in oncogenesis has been thoroughly researched in the past years, with the purpose of bringing new insights regarding cancer etiology and of a precocious foreseeing of its onset. Concerning pancreatic cancers, it is most useful the attempt of discovering new markers for early onset, because the patients presenting this type of neoplasia have a reduced 5 year overall survival, less than 1%, despite current therapeutic advances. Recent observational studies have indicated a clear correlation between the presence of chronic pancreatitis and the development of pancreatic cancers. There are also attempts of discovering new molecules which can help the clinician in the screening of pancreatic cancer. These molecules are linked to the chronic inflammatory process and additionally constitute the bridge between cellular activation specific to inflammation and also to oncogenesis. The aim of this article is to present recent researches regarding the connection between inflammation and cancer, focusing on the role of cytokines and adhesion molecules.

Keywords: chronic pancreatitis, pancreatic cancer, inflammation, oncogenesis, cytokines, adhesion molecules

CONCEPTUL MODERN DE DIAREE INTRATABILĂ A SUGARULUI

ELENA DANIELA ȘERBAN

Clinica Pediatrie II, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Conceptul de diaree intractabilă (DI) a sugarului a evoluat foarte mult de la prima descriere a lui Avery (1968), mai ales datorită dezvoltării tehnicilor moderne de investigație (microscopie electronică, imunohistochimie, hibridizare in situ, citometrie în flux, tehnici enzimatică, metode de analiză genetică).

Astfel, actual DI reunește câteva enteropatii foarte rare, apărute la sugar (frecvent nou-născut), manifestate prin diaree apoasă abundentă severă (mai rar muco-sanguinolentă), cu durată de peste 2 săptămâni și rezistentă la tratamentul obișnuit, necesitând nutriție parenterală totală prelungită/definitivă sau transplant intestinal. Prezentăm entitățile cuprinse în acest concept: clasice (atrofia microvilozitară Davidson, displazia epitelială, DI cu dismorfism caracteristic, enteropatia autoimună) și mai recent descrise (sindromul IPEX, unele citopatii mitocondriale, deficitul de glicozilare a proteinelor).

Cuvinte cheie: diaree intractabilă a sugarului, atrofie microvilozitară, displazie epitelială, enteropatie autoimună

Istoricul conceptului

Inițial, în 1968, Avery definea diareea intractabilă (DI) prin persistența peste 2 săptămâni a diareii, la un sugar < 3 luni, având 3 coproculturi negative, cu evoluție severă și malnutriție secundară¹. Unele dintre aceste cazuri aveau etiologie identificată (infecție, patologie metabolică), altele nu. Evident că, de atunci, termenul și-a modificat semnificația, dată fiind utilizarea unor tehnici absolut moderne de investigație, care permit stabilirea de diagnostice precise (imunohistochimie, hibridizare in situ, citometrie în flux, microscopie electronică, tehnici enzimatică, metode exacte de analiză genetică).

Actual, DI reunește câteva enteropatii foarte rare, apărute la sugar (frecvent nou-născut), manifestate prin diaree apoasă abundentă (mai rar muco-sanguinolentă), cu durată de peste 2 săptămâni și rezistentă la tratamentul obișnuit, necesitând nutriție parenterală (NP) totală prelungită/definitivă sau transplant intestinal (TI)². Sunt excluse, așadar, cazurile de diaree gravă prelungită în cadrul unor: deficite imune congenitale (mai ales combinate severe, care evoluează favorabil după transplant medular); anomalii congenitale de absorbție (sodiu, clor, glucoză-galactoză, acizi biliari); deficite enzimatică (enterokinază); deficiențe de micronutrienți (acrodermatitis enteropatica); tumori secretante; infecții enterale plurirezistente; forme grave de intoleranță digestivă la proteinele laptelui de vacă.

Demersul diagnostic

I. Date clinice

1. *Anamnestice*: posibilitatea unei cosanguinități, a unui deces de cauză asemănătoare în fratrie, a unei patologii autoimune în familie, a unui avort spontan; posibilitatea constatării la naștere a unui retard de creștere intrauterin; vârsta debutului diareii - frecvent post-natal imediat, dar, în general, înainte de 6 luni (uneori, debutul este aparent declanșat de o enterită banală sau de înfărcare); caracteristicile diareii: *rezistentă la repaus digestiv*, la tratamentele obișnuite (probiotice, antibiotice, antidiareice, regimuri severe de excludere proteică) și la *nutriție enterală în debit constant*^{2,3}.

2. *Obiective*: aspect variabil al scaunelor, însă mai frecvent apoase (pierderi de 50-100-150 ml/kg/zi), mai rar muco-sanguinolente, cu semne de enteropatie exsudativă (edeme hipoproteinemice); semne de malnutriție (anemie, hipotrofie ponderală ± staturală); semne asociate: patologii autoimune (diabet, anemie, trombocitopenie, nefropatie, artrită) – sugestive pentru o enteropatie autoimună; modificări dismorfice^{2,3}.

II. Date biologice

1. Rezultate care *exclud* infecții enterale, deficite enzimatic, insuficiențe pancreatice, intoleranța digestivă la proteinele laptelui de vacă, boala celiacă, limfangiectazia intestinală etc.

2. Aspecte *histopatologice ale mucoasei intestinale* (± ale altor segmente ale tubului digestiv) prelevate endoscopic sau cu capsula Watson. Se efectuează colorații cu hematoxilină-eozină și PAS (periodic acid Schiff) asupra fragmentului fixat în formol 10%; imunohistochimie; imunofluorescență asupra fragmentului congelat; microscopie electronică^{2,3}.

a. În *microscopia optică*, parametrii histologici importanți de urmărit sunt: prezența atrofiei vilozitare și gradul acesteia; aspectul criptelor (hiper- sau hipoplazice), al epiteliului de suprafață (integru sau cu eroziuni sau ulceratii), al tipurilor de celule de la nivelul epiteliului de suprafață (epiteliale, limfocite, neutrofile, eozinofile, mastocite), al tipurilor de celule din lamina propria și distribuția acestora (superficială sau pericriptică), caracterul focal sau difuz al leziunilor³.

b. Studiul *imunohistochimic* este efectuat pentru determinarea populațiilor celulare și a matricii extracelulare⁴ și include: fenotiparea celulelor infiltrante din lamina propria și din epiteliu (limfocite T CD3, cu subpopulații CD4 și CD8, macrofage CD68), cercetarea semnelor de activare limfocitară (expresia receptorului pentru interleukina 2 – CD25) și a exprimării antigenelor HLA clasa a II-a pe celulele epiteliale ale criptelor și ale epiteliului de suprafață⁴. În funcție de datele obținute, se pot efectua și alte determinări.

c. Studiul în *microscopie electronică* permite aprecieri de finețe asupra structurii celulare și tisulare.

Entități

A. Atrofia microvilozitară (boala incluziilor microvilozitare Davidson, AMV)

Istoric: A fost descrisă inițial de Davidson, în 1978.

Epidemiologie: Boală foarte rară, nu se cunosc date de *prevalență*, întrucât există doar câteva sute de pacienți descriși. Este mai frecventă la cosanguini (în special în Turcia au fost descrise asemenea cazuri și la cei de origine Navajo⁵), sugerând o transmitere autosomal recesivă⁵.

Etiopatogenie: Este încă neelucidată⁵. S-ar datora unor anomalii ale uneia sau mai multor proteine responsabile de organizarea citoscheletului enterocitar și/sau constituirea marginii în perie enterocitare^{2,3}. Alte mecanisme propuse recent sunt: defectul selectiv în exocitoza glicoproteinelor⁶ și deficitul de autofagocitoză⁷.

Microscopie

În *microscopie optică și colorație H-E*, se remarcă dezorganizarea marginii în perie, cu grade variabile de atrofie vilozitară, fără hiperplazie criptală, dând aspectul unei mucoase subțiri⁸.

La *microscopul electronic*, se constată: atrofie parțială sau totală a microvililor enterocitelor mature (microvilii sunt foarte scurți și rari, citoscheletul lor este inserat prea profund în citoplasma enterocitară); corpi de incluzie caracteristici în enterocitele mature⁹, alcătuiți din margine în perie completă, cu membrană microvilozitară, microfilamente, rețea terminală și strat filamentos de acoperire; numeroase vezicule mari secretorii la polul apical al enterocitelor imature (criptale), care altfel sunt normale⁵.

În *colorație PAS*, la *microscopul optic*, se observă acumularea anormală de granule PAS pozitive la nivelul polului apical al enterocitelor imature¹⁰, cu o bandă de atrofie indicând atrofia microvililor și o linie largă intracelulară de-a lungul polului apical PAS pozitivă, corespunzând vacuolelor autofagocitice (corpi veziculari) și corpi de incluzii microvilozitare vizibili la microscopul electronic – în enterocitele mature⁵.

În *imunohistochimie*, linia intracelulară apare CD-10 (peptidază neutră asociată membranei) pozitivă¹⁰. Tot marcajul imunohistochimic cu anticorpi anti-antigen carcinoembrionar arată reactivitate intracitoplasmatică de suprafață la nivelul enterocitelor epitelului de suprafață¹¹. În forma cu *debut precoce*, această linie apare la început în celulele din partea superioară a criptelor, în cea cu *debut tardiv* apare în celulele din partea inferioară a vilozităților⁵.

Modificările prezentate sunt esențiale la nivel enterocitar, dar corpi de incluzie pot fi constatați și la nivelul colonocitelor, al celulelor superficiale gastrice, al tubilor renali și al colecistului.

Clinic: Se descriu două forme, în funcție de momentul debutului.

a) În forma tipică (cu debut precoce), debutul apare din primele zile postnatale⁵. Se manifestă prin diaree izolată, apoasă (confundată frecvent cu urina), uneori cu cantități mari de mucus, extrem de abundentă, care pune în joc prognosticul vital^{2,5}. Astfel, în 24 ore, copiii pot pierde până la 30% din greutate, cu acidoză metabolică și deshidratare severă. Cantitatea de fecale ajunge la 150-300 ml/kg/zi, cu concentrații ale sodiului superioare la 100 mEq/l, dar fără eliminare excesivă de clor (mecanism secretor). Repausul digestiv poate diminua doar ușor eliminările digestive. Pacienții pot avea prurit marcat, datorită creșterii anormale a nivelului de acizi biliari în sânge. Obiectiv, nu se constată modificări specifice⁵.

b) În forma atipică (mai puțin gravă), debutul apare mai tardiv - după primele 2-3 luni, fie după înțărcare, fie, aparent, după o enterocolită banală^{2,5}. Leziunile histologice sunt puțin diferite – linia PAS pozitivă sau CD-10 pozitivă apare în celulele din partea inferioară a vilozităților. Evoluția este mai bună, cu timpul episoadele de deshidratare devenind mai rare, permițând reducerea numărului de NP la 1-2 infuzii/săptămână⁵.

Paraclinic:

- Biochimic: acidoză metabolică severă și hiponatremie; după instituirea NP totale (NPT) – posibilă alterare a testelor de funcție hepatică⁵
- Coprologic: absența semnelor inflamatorii, clearance normal al α -1 antitripsinei, concentrații de sodiu între 100 și 130 mEq/l⁵
- Absența modificărilor radiologice, doar distensie a anselor ileale și colice, care sunt pline cu lichid⁵
- Endoscopia superioară și inferioară: fără modificări, exceptând uneori zone mici de eritem, nespecifice⁵
- Biopsia obținută prin endoscopie: modificări tipice la nivelul întregului intestin subțire și, în mai mică măsură, la nivel colonic ± gastric.

Diagnostic pozitiv: Se stabilește pe baza analizei histologice, în special cu colorație PAS și la microscopul electronic.

Diagnostic diferențial: Include alte cauze de diaree prelungite, precum și celelalte entități din cadrul DI⁵.

Evoluție: În forma tipică, evoluția este severă, cu episoade repetate de deshidratare, până la șoc și deces, în lipsa aportului parenteral. Insuficiența intestinală secundară este severă și definitivă⁵.

Complicații: ischemii secundare deshidratărilor severe, cu suferință neurologică (uneori cu retard mental) și insuficiență funcțională renală (în timp nefrocalcinoză); dezechilibre metabolice consecutive pierderilor; retard staturo-ponderal; complicații datorate NPT - legate de cateter (mecanice, infecțioase cu sepsis) și hepatice⁵.

Tratament curativ: Nu este cunoscut până în prezent. Pacienții sunt total dependenți de NPT. Aportul oral este imposibil și boala nu se ameliorează în timp. Mulți copii decedează în primii 3 ani datorită complicațiilor septice și a hepatopatiei. TI este o alternativă care se practică², uneori fiind necesar transplant de ficat și intestin (datorită complicațiilor hepatice legate de insuficiența intestinală și NP)⁵.

B. Displazia epitelială primară (tufting enteropathy)

Epidemiologie: Boala este extrem de rară și nu se cunosc date despre frecvență. Uneori, se descrie existența cosanguinității; este posibilă transmiterea autosomal recesivă², boala având prevalență mai mare în Malta¹².

Etiopatogenie: Mecanismul molecular nu este cunoscut iar etiopatogenia este incomplet elucidată. Se presupune însă un defect genetic primar. Studiile moleculare arată existența unor interacțiuni anormale între citoplasmă și membrana bazală, datorită prezenței desmozomilor la microscopul electronic. Sunt raportate cazuri rare având defecte ale matricii extracelulare, lamininei sau heparan-sulfatului de la nivelul membranei bazale a epitelului intestinal (mai ales criptal)^{2,3}. Sunt incriminate și alte mecanisme: posibil deficit al genei pentru factorul de transcripție Elf3 (early flowering 3), posibile interacțiuni alterate între celule epiteliale și mezenchimale, datorită unei distribuții anormale a integrinelor $\alpha 2\beta 1$ sau $\alpha 6\beta 4$, o creștere a expresiei desmogleinei (proteină constitutivă a desmozomilor)¹².

În *microscopia optică și colorație H-E*, se constată: atrofie vilozitară totală sau parțială, cripte cu aspect hiperplazic, uneori cu dilatație pseudo-chistică sau ramificare anormală²; *patognomonică este prezența apicală a unor „smocuri” sau ciucuri*, constituite din enterocite strâns adunate, rotunjind polul apical al membranei, dând aparență de lacrimă¹². În *colorație PAS, la microscopul optic*, se observă doar colorația lineară subțire a membranei apicale, fără modificări intracelulare. La *microscopul electronic*, microviliile pot fi ușor scurtați, dar nu există modificările caracteristice AMV.

Clinic: Debutul apare în primele luni de viață. Se manifestă prin diaree secretorie și osmotică, cu retard staturo-ponderal consecutiv. Sunt prezente defecte de absorbție a glucidelor, sugerând o scădere a transportului glucozei, prin mecanism cuplat cu sodiul¹². Obiectiv, pot fi prezente unele trăsături dismorfe.

Paraclinic: Biopsia mucoasei intestinale evidențiază modificările tipice prezentate anterior.

Diagnostic pozitiv: Se stabilește pe baza analizei histologice, în microscopul optic.

Diagnostic diferențial: Include alte cauze de diaree prelungite, precum și celelalte entități din cadrul DI⁵.

Tratament curativ: Nu este cunoscut până în prezent. Pacienții sunt total dependenți de NPT¹³ ca și cei cu AMV (cu aceleași complicații posibile). TI este o alternativă care se practică, uneori fiind necesar transplant de ficat și intestin (datorită complicațiilor hepatice legate de insuficiența intestinală și NP)¹³.

C. Diareea intractabilă cu modificări dismorfe

Nu se cunosc date de *epidemiologie*. *Etiopatogenia* este necunoscută. La șobolan, se descrie însă un deficit în factorul de creștere epitelial sau în factorul de creștere fibroblastic, care asociază anomalii ale fanerelor.

Clinic: Există hipotrofie fetală, dismorfism facial (hipertelorism, frunte bombată, pomeți proeminenți, micrognatism, implantare joasă a părului, care este fin, lănos și decolorat).

Paraclinic: Microscopic - atrofie vilozitară de diverse grade, cu cripte normale sau hipoplazice; imunologic - deficit imun funcțional (absența răspunsului în anticorpi).

Prognosticul este sever^{2,14}.

D. Enteropatia autoimună

Istoric: Termenul de enteropatie autoimună (EAI) a fost propus în 1985 de Unsworth și Walker-Smith, pentru DI asociată cu prezența anticorpilor antienterocitari și/sau alte manifestări autoimune, în absența unui deficit imun primar.

Epidemiologie: Întrucât este o boală rară, nu se cunosc date de prevalență. Există cu certitudine o predispoziție genetică, susținută de prezența mai multor cazuri în fratrie sau la verișori, după unele opinii transmiterea bolii fiind legată de cromozomul X (80% dintre cazuri sunt băieți)³.

Etiopatogenie: Nu este încă total elucidată. Unii autori postulează existența unei hiperactivări a LT, cu agresiune autoimună. Poate exista o clonă de LT autoreactive¹⁵. Anticorpilor antienterocitari există în sânge și la nivel intestinal, aici distribuindu-se în manieră lineară, de-a lungul apexului enterocitar sau al marginii în perie¹⁵, cu extensie de-a lungul membranei bazo-laterale enterocitare. Sunt considerați specifici pentru EAI². În general, sunt de tip Ig G, dar există și cazuri cu Ig A sau Ig M⁵. Se pare că autoantigenul ar fi o proteină de 75 kd, codată de o genă situată pe cromozomul 19q13, având omologie cu gena supresoare tumorală MCC (mutated in colon cancer), motiv pentru care a fost numită MCC2¹⁶. Anticorpilor serici reacționează împotriva enterocitelor umane normale, nivelul lor este posibil corelat cu amplexarea diareei și diminuează după terapie imunosupresoare. În general, dispar chiar înainte ca mucoasa să revină la normal¹⁵. Cu toate acestea, rolul lor în constituirea leziunilor intestinale este controversat: uneori, sunt depuși în mucoasa intestinală, în absența vreunei leziuni, alteori sunt constatate leziuni severe, fără să se evidențieze acești anticorpi³. Leziunile epiteliale pot apărea prin mecanism citotoxic direct, prin producție de citokine de către LT sau macrofage^{2,3}.

Anticorpi anti-celule caliciforme există în unele forme de colită autoimună. Sunt mai puțin specifici, fiind descriși și în boala inflamatorie intestinală cronică (până la 30% dintre cazuri)¹⁷.

Microscopie: În *microscopie optică și colorație H-E*, se constată atrofie vilozitară totală, cripte cu aspect hiperplazic și infiltrat abundent cu limfocite, plasmocite și macrofage, în lamina propria¹⁵. Microscopia optică efectuată asupra preparatelor de *imunohistochimie* evidențiază natura infiltratului din lamina propria: LT (CD4+) activate și macrofage (CD68+) activate, ambele tipuri de celule exprimând receptorul pentru IL-2 (CD 25)^{2,3}, atât în intestinul subțire, cât și în colon¹². LT sunt pozitive pentru receptorul TCR αβ. Celulele epiteliale pot exprima antigenele HLA de clasa a II-a. În *imunofluorescență*, pot fi evidențiați anticorpii antienterocitari cu dispoziția anterior prezentată.

Clinic: Anamnestice, poate exista istoric familial de deces infantil (mai frecvent băiat), prin diaree. Debutul apare, în general, după vârsta de 6 luni, aparent declanșat de o gastroenterită banală sau de introducerea unei formule de lapte praf, după înțărcare². Se manifestă prin diaree abundentă (50-100 ml/kg/zi)^{2,3}, în general secretorie (cu concentrații crescute de sodiu > 100 mEq/l, potasiu între 10 și 30 mEq/l, clor între 40 și 120 mEq/l) și care nu răspunde la repaus digestiv¹⁵. Aspectul poate deveni și muco-sanguinolent, în cadrul unei enteropatii exsudative (cu anemie și edeme hipoproteinemice)³. Se pot asocia alte manifestări autoimune, care pot preceda debutul diareei sau apărea ulterior:

- diabet zaharat insulino-dependent (cea mai frecventă asocieră)¹⁵
- anemie hemolitică, neutropenie sau trombocitopenie¹⁵

- glomerulonefrită ± sindrom nefrotic sau tubulopatie, având ca substrat histologic fie glomerulonefrită membranoasă cu depozite granulare de Ig G, fie nefrită tubulo-interstițială cu depozite lineare de Ig G, de-a lungul membranei bazale tubulare, ambele putând apare la același pacient^{15,18}
- deși anticorpi anti-tireoglobulină și anti-microsomiali sunt depistați frecvent, rar există semne de hipotiroidism
- hepatită acută sau cronică¹⁵
- manifestări rare: infiltrate interstițiale limfoidale pulmonare¹⁵, eczemă cu autoanticorpi pemfigoizi¹⁹, alopecie.

Paraclinic: Microscopic intestinal: modificările tipice prezentate; imunologic: autoanticorpii anterior precizați, la care se pot adăuga și alte tipuri: anti-mușchi neted, anti-reticul endoplasmic, anti-mitocondriali, anti-celule parietale, anti-ADN și anti-nucleari^{17,20}.

Diagnostic pozitiv: Se stabilește pe baza analizei histologice, în microscopie optică și în imunofluorescență.

Diagnostic diferențial: Include alte cauze de diaree prelungite, precum și celelalte entități din cadrul DI⁵. În special, necesită diferențiere de unele deficite imune primare.

Prognostic: Este variabil. Unii răspund bine doar la dietă (rar), alții la imunosupresoare ușoare, alții sunt rezistenți la cele mai puternice imunosupresoare. Decesul apare la aproximativ o treime din cazuri. Sunt citați pacienți care au dezvoltat sindrom IPEX²¹.

Tratament: Corticoizii singuri sunt rar eficienți¹⁵. Asocierea de Azatioprină sau Ciclofosamidă este mai bună. Pot fi benefice: Ciclosporina^{15,22,23}, Tacrolimus²⁴, Infliximab²⁵, Micofenolat mofetil²⁶, Metotrexat¹⁵, dar sunt și cazuri refractare. Poate fi util transplantul medular, la cei ce nu răspund la imunosupresie. Cel intestinal este contraindicat²⁷. Pacienții necesită NPT, dar uneori se poate introduce și nutriție enterală²⁷.

E. Alte DI

E1. Sindromul IPEX

Etiologie: Se datorează unei mutații a genei FOXP3, care codează un factor de transcripție implicat în proliferarea LT CD4^{28,29}. Astfel, apare un defect în homeostazia LT reglatoare, cu hiperactivare a LT și agresiune autoimună³⁰. Se transmite X-linkat.

Clinic: Se caracterizează prin anomalii imune, poliendocrinopatie (diabet zaharat insulino-dependent, patologie tiroidiană, ichtioză eczematoidă sau anemie hemolitică), enteropatie.

Microscopic: Are trăsături comune cu EAI, inclusiv atrofia vilozitară și infiltratul corional cu LT activate³¹.

Tratament: Transplantul medular poate fi util²⁷.

E2. Citopatii mitocondriale (unele forme)³²

E3. Deficit de glicozilare a proteinelor³³⁻³⁵

Bibliografie

1. AVERY G.B., VILLAVICENCIO O., LILLY J.R., RANDOLPH J.G.: Intractable diarrhea in early infancy, *Pediatrics*, 1968, 41, 712-22.
2. GOULET O., CUENOD B., BROUSSE N., RICOUR C.: Diarrhées graves rebelles du nourrisson, *Ann Pédi*, 1996, 43(3), 211-7.
3. GOULET O.: Diarrhées graves prolongées et diarrhées graves rebelles. in: NAVARRO J., SCHMITZ J.: *Gastroentérologie pédiatrique*, Flammarion Médecine Sciences, Paris, 2000, 325-37.
4. CERF-BENSUSSAN N., SCHNEEBERGER E.E., BHAN A.K.: Immunohistologic and immunoelectron microscopy characterization of the mucosal lymphocytes of

- human small intestine by the use of monoclonal antibodies, *J Immunol*, 1983, 130, 2615-22.
5. RUEMMELE F.M., SCHMITZ J., GOULET O.: Microvillous inclusion disease (microvillous atrophy), *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1, 22.
 6. PHILLIPS A.D., BROWN A., HICKS S., et al.: Acetylated sialic acid residues and blood group antigens localize within the epithelium in microvillous atrophy indicating internal accumulation of the glycocalyx, *Gut*, 2004, 53, 1764-71.
 7. REINSHAGEN K., NAIM H.Y., ZIMMER K.P.: Autophagocytosis of the apical membrane in microvillous inclusion disease, *Gut*, 2002, 51, 514-21.
 8. GROISMAN D.M., SABO E., MEIR A., POLAK-CHARCON S.: Enterocyte apoptosis and proliferation are increased in microvillous inclusion disease (familial microvillous atrophy), *Hum Pathol*, 2000, 31, 1404-10.
 9. BELL SW, KERNER JA, SIBLEY RK: Microvillous inclusion disease. The importance of electron microscopy for diagnosis, *Am J Surg Pathol*, 1991, 15, 1157-64.
 10. YOUSSEF N., RUEMMELE F., GOULET O., PATEY N.: CD10 expression in a case of microvillous inclusion disease, *Ann Pathol*, 2004, 24, 624-7.
 11. GROISMAN G.M., BEN-IZHAK O., SCHWERSSENZ A., BERANT M., FYFE B.: The value of polyclonal carcinoembryonic antigen immunostaining in the diagnosis of microvillous inclusion disease, *Hum Pathol*, 1993, 24, 1232-7.
 12. MURCH S.: Toward a molecular understanding of complex childhood enteropathies, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 34(Suppl 1), S4-10.
 13. LACAILLE F., CUENOD B., COLOMB V., et al. Combined liver and small bowel transplantation in a child with intestinal dysplasia, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1998, 27, 230-3.
 14. GIRAULT D., GOULET O., LEDEIST F., et al. Intractable infant diarrhea syndrome associated with phenotypic abnormalities and immunodeficiency, *J Pediatr*, 1994, 125, 36-42.
 15. RUSSO P.A., BROCHU P., SEIDMAN E.G., ROY C.C.: Autoimmune enteropathy, *Pediatric and Developmental Pathology*, 1999, 2, 65-71.
 16. ISHIKAWA S., KOBAYASHI I., HAMADA J.I., et al. Interaction of MCC2, a novel homologue of MCC tumor suppressor, with PDZ-domain protein AIE-75, *Gene*, 2001, 267, 101-10.
 17. HILL S.M., MILLA P.J., BOTTAZZO G.F., MIRAKIAN R.: Autoimmune enteropathy and colitis: is there a generalised autoimmune gut disorder? *Gut*, 1991, 32, 36-42.
 18. HABIB R., BEZIAU A., GOULET O., BLANCHE S., NIAUDET P.: Atteinte rénale des entéropathies auto-immunes, *Ann Pédiatr*, 1993, 40, 103-7.
 19. LACHAUX A., BOUVIER R., COZZANI E., et al.: Familial autoimmune enteropathy with circulating anti-bullous pemphigoid antibodies and chronic autoimmune hepatitis, *J Pediatr*, 1994, 125, 858-62.
 20. MITTON SG, MIRAKION R., LARCHER V.F., DILLON M.J., WALKER-SMITH J.A.: Enteropathy and renal involvement in an infant with evidence of widespread autoimmune disturbance, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1989, 8, 397-400.
 21. GAMBARARA M., BRACCI F., DIAMANTI A., et al. Long-term parenteral nutrition in pediatric autoimmune enteropathies, *Transplant Proc* 2005; 37(5): 2270-1.
 22. SEIDMAN E.G., LACAILLE F., RUSSO P., et al. Successful treatment of autoimmune endocrinopathy with cyclosporine, *J Pediatr*, 1990, 117, 929-32.
 23. COULTHARD M., SEARLE J., PATRICK M., et al. Cyclosporin-responsive enteropathy and protracted diarrhea, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1990, 10, 257-61.
 24. BOUSVAROS A., LEICHTNER A.M., BOOK L., et al. Treatment of pediatric autoimmune enteropathy with tacrolimus (FK506), *Gastroenterology*, 1996, 111, 237-43.
 25. VANDERHOOF J.A., YOUNG R.J.: Autoimmune enteropathy in a child: response to infliximab therapy, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 34, 312-6.

26. QUIROS-TEJEIRA R., AMENT M.E., VARGAS J.H.: Induction of remission in a child with autoimmune enteropathy using mycophenolate mofetil, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 36, 482-5.
27. BAUD O., GOULET O., CANIONI D., et al.: Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation, *N Engl J Med*, 2001, 344, 1758-62.
28. HORI S., NOMURA T., SAKAGUCHI S.: Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3, *Science*, 2003, 299, 1057-61.
29. PATEL D.D.: Escape from tolerance in the human X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome and the Scurfy mouse, *J Clin Invest*, 2001, 107, 155-7.
30. WILDIN R.S., RAMSDELL F., PEAKER J., et al.: X-linked neonatal diabetes, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy, *Nature Genet*, 2001, 27, 18-20.
31. SHERMAN P.M., MITCHELL D.J., CUTZ E.: Neonatal enteropathies: defining the causes of protracted diarrhea of infancy, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 38, 16-26.
32. BONNEMAINS C., BERTHELOT J., MOUSSON DE CAMARET B., CHOMIENNE F., DUVEAU E., GINIÈS J.L.: Cytopathie mitochondriale : une cause inhabituelle d'atrophie villositaire totale chez le nourrisson, *Arch Pédi*, 2004, 11(2), 118-21.
33. DE LONLAY P., CUER M., VUILLAUMIER-BARROT S., et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency: A new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose, *J Pediatr*, 1999, 135(3), 379-83.
34. JAEKEN J., MATTHIJS G., SAUDUBRAY J.M., et al. Phosphomannose isomerase deficiency: a carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome with hepatic-intestinal presentation, *Am J Hum Genet*, 1998, 62(6), 1535-9.
35. OREN A., HOUWEN R.H.: Phosphomannose isomerase deficiency as the cause of protein-losing enteropathy and congenital liver fibrosis, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 29(2), 231-2.

Intractable diarrhoea of infancy – modern concepts

ELENA DANIELA ȘERBAN

Abstract

The concept of intractable diarrhoea of infancy (ID) has been evolving considerably since its first description, by Avery (1968), especially due to the modern techniques of investigation (electronic microscopy, immunohistochemistry, in situ hybridisation, flow cytometry, enzymatic methods, and genetic analysis).

Nowadays, ID includes some very rare enteropathies, with early onset in infants (often in newborns) and presenting with large amounts of severe watery diarrhea (rarely a bloody one), persisting more than 2 weeks and having no curative therapy, necessitating long term/definitive parenteral nutrition or small bowel transplantation. We review these enteropathies: classically included (microvillous atrophy, tufting enteropathy, autoimmune enteropathy) and recently included (IPEX syndrome, mitochondrial cytopathies - some types, disorders of protein glycosylation).

Key words: intractable diarrhea of infancy, microvillous atrophy, tufting enteropathy, autoimmune enteropathy

EPIGENETICS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

SORIN BUZINSCHI

Catedra specialitati medicale Facultatea de Medicina Brasov, Spitalul
Clinic de Copii Brasov

Abstract

The molecular bases of the dysmetabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus are defined through certain epigenetic changes. These originate in DNA methylation disorders. This survey presents the mechanisms of the epigenetic code, the spectrum of epigenetic changes in human pathology and the influence of the fluctuation of DNA methylation on the occurrence of dysmetabolic pathology. The study brings forward a relation between the epidemiologic observations, the experimental research and the molecular biology data, in trying to comprehend the process of emergence and transmission of the complex of diseases which define the dysmetabolic syndrome.

Keywords: *Epigenetics, DNA methylation, type 2 diabetes mellitus, dysmetabolic syndrome*

Dysmetabolic syndrome, recently defined as a pathological area comprises for an adult, hypertension, insulin resistance, obesity, lowering values of HDL, higher values of LDL and TG. Association between these risk factors for ischemic heart disease, diabetes type II and atherosclerosis defines the evolution of many patients towards severe complications and death.

The high incidence of this syndrome during youth and adolescence has incited many discussions between scientists. Several epidemiological studies have established correlations between small birth weight and during first year of life and the incidence of diabetes type II, hypertension and early appearance of dysmetabolic syndrome (1)(2).

The present review discusses only the epigenetic mechanism that is at the origin of the disease and also the way in which it acts during life and generation.

Pretranscriptional regulation of genetic expression

The principal concept of molecular biology is linked to the transmission of hereditary information through genetic mechanism. Still during cell multiplication various information's are transmitted from mother to cell daughters, which are not accompanied by changes in the DNA sequence. So the nutritional deficiencies of the mother or any other diseases that affect the fetus in any of its developmental stages may have persistent effects over health and may be transmitted to the future generation. It was presumed that cell modification determined by chromatine remodelling and genetic cell regulation, are the bases of epigenetic programming of the dysmetabolic syndrome (3).

Epigenetics refers to those changes that can be transmitted from one generation to the other without affecting the DNA molecule.

It is well known the fact that all nucleated human cells have an identical DNA except the constitutional genes that are expressed in all cells the others have a specific cell and/ or tissue expression (4). In the nucleus the DNA molecule are covered by

proteins called histones forming the nucleosomes. These are organized as chromatin. Changes that affect chromatin's structure determine gene expression: the condensed form for inactive state and the open one for the active one. These dynamic states are epigenetic controlled by DNA methylation and histone changes. Through this some functional genes will be selected and also environment place an important role vitamins, minerals, hormones, various nutrients. Though it is formed a genetic structure called the epigenetic code from which the specific phenotype will appear. Thru DNA methylation by the methyl group and attaching to a gene changes will appear in mood or expression. Frequently this process has the role to unable some genes that become unfunctional (inactivation of one X chromosome belonging to female cells). To most genes one methyl group is attached usually in 5' position of cytosine at the promoter region. The histone code actions through histone methylation diminishing transcription or through acetylation/ deacetylation of the histones themselves that determines relaxation or compactation of chromatin. DNA methylation accompanied by deacetylation of histone that heights the condensation degree of chromatin represents the principal mechanism of transcription repression and can be considered the "standard position"(4).

There are data that suggest that genomic regions in which chromatin is less condensed and through this much more accessible to replication are firstly replicated. The epigenetic configuration determines the accessibility of chromatin to transcriptional factors, facilitates their recognition by the genes that must be expressed and finally determines which one will be active and the silent ones. The "housekeeping" genes are active in all cells and they tend to replicate quiet early in all cells. By contrast the other is active in few cell types they tend to replicate soon in the ones in which genes are active and late in all the others(6). On the other hand all sequences that are actively transmitted must be unmethylated. The active regions of chromatin contain unmethylated DNA and high levels of acetylated histones in opposite to the inactive regions that contain methylated DNA and unacetylated histones(5). The unmethylated DNA areas localized at cytosine level in the "housekeeping" genes and the specific tissue area are a target for proteins that link at this level and initiate the transcriptional process. The reversible changes of some genes, active/ silent function of their methylation degree makes some accessible to biochemical stimulus, hormones, diet or drug components. Fig.1

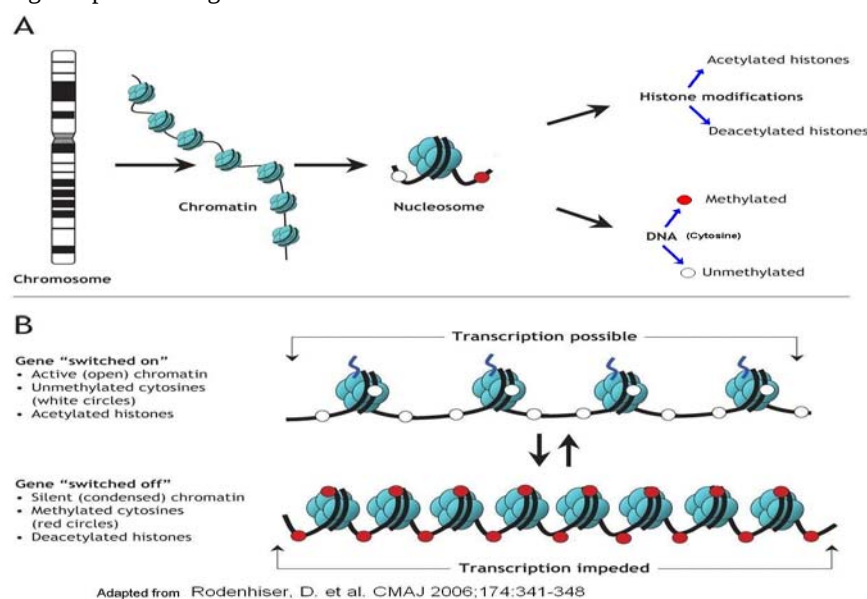


Fig.1. Representation of cromatine organisation and gene expression: ncleosome formation from DNA molecules enveloped on histone octamers, histone changes, DNA methylation, gene "switched on and off" forms. Adapted from Rodemhiser and Mann, 2006 (5)

Epigenetic changes in human pathology

DNA methylation state may vary during ontogenetic development in physiological limits, during postnatal evolution it can be modified through diet, innate genetic polymorphism, drugs, nicotine and toxins. DNA methylation changes during early embryonic development at mammals. The methyl group source is represented by food and the passage to DNA is insured through folate and methionine metabolism(29). Hypomethylation due to folate deficiency during early intrauterine life determines severe neural tube deficits and developmental anomalies. During next developmental stages DNA methylation changes have been correlated with oncogenes activity, chromosomal instability, transposome activation and progression towards atherosclerotic lesions(5)(7)(8).

Some genetic polymorphism like the one for methyltetrahydrofolate can negatively influence the answer to environmental toxins or food thru DNA methylation or can favor malignancy- colorectal and breast cancer. Both hypo and hyper DNA methylation can be start point of some malignancies by favoring some gene expressions linked to the oncogenes or by suppression of gene inhibiting factors for some tumors. Changes of methylation of the DNA are considered common molecular defects in many cancers(9). After birth the methylation state is stable during life time. Hypermethylation by itself is an aging state of the cell. Studies on colonic mucosa have shown an ununiform methylation degree in each cell: areas of high paracellar methylation inside the crypts alternating with unmethylated crypts define an epigenetic mosaicism which accentuates with aging(8). Molecular clone diversity at intestinal crypt level (cells with increased turnover) can be a factor predisposing to neoplastic transformation favored by age and environmental carcinogens. The high degree of the methylation of the colonic mucosa in ulcerous colitis, adenomas and intestinal neoplasms can be correlated with the inhibition of the tumoral suppressive cells that support malignancy. The factors which depend on the lifestyle, nutrition and environment add at molecular level elements that favor hypermethylation and malignant transformation. A series of studies determined a correlation between the age and the degree of methylation in epithelial tissues like the liver, the stomach, the bladder and the prostate (10). At this moment it is difficult to explain whether the exposure to carcinogens affects the methylation directly or the chronic inflammation produces the increase of the cellular turnover accompanied by the accentuation of the methylation process. It is possible that the pro-inflammatory state pertains to the epigenetic variations of the general population (8). The implication of the epigenetic modifications in different chapters of pathology, like the autoimmune diseases, psychiatric and neurodegenerative diseases is in the process of investigation.

Epigenetic mechanisms in type 2 diabetes mellitus and in dysmetabolic syndrome

It is known that the zones of maximum epigenetic lability affect especially the embryo-fetal periods of development and the old age. Aging and environmental factors exercise influence on the global methylation which in its turn affects some groups of genes (11). Type 2 diabetes mellitus includes 85% obese and overweight subjects. The characteristic of the disease is the muscular, adipose and hepatic tissue's insulin resistance. Abdominal adiposity and other clinical and biological alterations that pertain to the dysmetabolic syndrome are very frequent. A high percentage (25-50%) of the overweight or obese teenagers and children develop metabolic syndrome and obesity (12)(13).

The major risk factor for the occurrence of diabetes is almost unanimously accepted as being dependent on the genetic predisposition. It is known that the polymorphism of the genes involved in the secretion of insulin or in the response to this (PPAR gamma) favors the occurrence of the disease. Nevertheless, large population studies have shown that few of these polymorphisms had affected the incidence of type 2 diabetes mellitus (14)(15). On the other hand, recent studies have revealed that the

development of the obesity and type 2 diabetes mellitus is connected with the expression of some very different genes. The stimulation of the genes involved in the response to insulin was completely discontinued on the subjects with type 2 diabetes mellitus compared with the control subjects (16), but their expression could be rectified on animal subjects by using oral antidiabetic medication.

The arguments for the epigenetic origin of the dysmetabolic syndrome and of the type 2 diabetes mellitus are based on:

- epidemiologic and experimental studies
- studies on the transitory neonatal diabetes
- studies on the chronic diseases occurring in monozygotic twins

I. *Epidemiologic and experimental studies* have shown that type 2 diabetes mellitus and the dysmetabolic syndrome occur more frequently in subjects presenting intrauterine malnutrition and in the first part of the childhood or in those with diabetic mothers, macrosoms and insulinemic at birth. The pioneering works of Barker and his team (1) have shown on great population cohorts (16000 subjects) that the decrease rate through ischemic cardiopathy at the newborns under 2500 g is 3 times bigger in the adulthood/ old age in comparison to the newborns over 3400 g. At these subjects we also find HTA, disorders of the lipid metabolism and impaired glucose tolerance. Phipps et al. (17) determined the influence of low birth weight on the prevalence of the glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus at the age of 50. Thus the glycemic dysfunction decreases from approximately 40% to 15% with the increase of the body weight at birth. Numerous other epidemiologic studies have added statistical data on large population groups that confirmed these correlations. Fig 2.

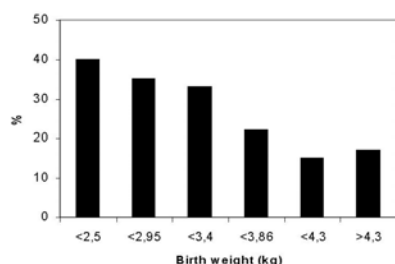


Fig.2 Association of birth weight with risk of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus in adulthood Adapted from Phipps, 1993

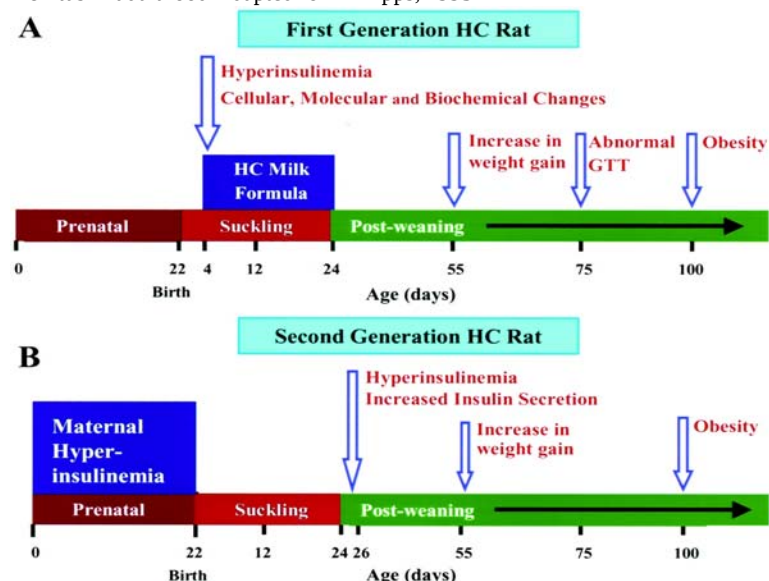


Fig. 3 Metabolic responses of the rat brood subject to excess carbohydrates in intrauterine life or after birth. Adapted from Patel et al, 2005

The fetal exposure to maternal diabetes produced in the offspring impaired glucose tolerance, fetal hyperinsulinism, obvious metabolic changes in adulthood and transmitted to the next generation (18). The experimental manipulation of nutrition at the gestating rat females through diets rich in carbohydrates or at the brood through glucoses in excess revealed immediate and delayed metabolic changes that had in common the occurrence of hyperinsulinemia and obesity. Fig. 3

II. *The transitory neonatal diabetes* gives hyperglycemia in the first week of life with an improvement in 3 months and the tendency to develop diabetes in adulthood. It is considered an exemplification of the link between the lack of DNA methylation, the effect of doubling the dosage of the gene (no. of copies of a gene in the nucleus/cytoplasm) on the chromosome 6q24 and diabetes (11)(19).

III. The study of *chronic diseases in monozygotic twins*. Starting from the assumption that monozygotic twins are genetically identical, the rate of concordance regarding the genetic conditioning should be 100% in the case of type 2 diabetes mellitus. In reality, this varies between 50 and 92%, suggesting that only the transmission through the DNA sequences cannot explain the susceptibility for the disease. Genetic studies have determined that monozygotic twins are identical in their epigenetic structure in childhood, whereas those of age present numerous differences due to environment factors, which can affect the genes' expression (20). This finding pertains to the concept of gradual accumulation of epigenetic changes, which would explain the increased incidence of maladies like neoplasms, atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus etc. If type 2 diabetes mellitus occurs in twins, the greatest occurrence is found in those with lower birth weight (20). The study pattern of twins results in the assertion that a common genotype can generate different phenotypes and that the epigenetic modulation as a response to environment factors can induce the transcriptional inhibition of certain genes which ensure the development, differentiation and functioning of certain cells and organs. It has been established that the intrauterine nutritional disorders through maternal protein restriction or the uterine-placental insufficiency cause methylation changes of the DNA and expression changes of the hepatic, renal and cardiac genes (21)(22)(23)(24). The epigenetic studies offered the key of the emergence and transmission of type 2 diabetes mellitus, and also of other disorders within the metabolic syndrome. As shown before, the DNA methylation is a major element of the transcriptional activity and it is involved in regulating the expression of a large variety of genes; this way a stable cellular memory is achieved, which can be transmitted trans-parentally (11). These data complement the epidemiologic and experimental studies that clearly revealed the fetal nutritional origin of the insulin resistance through epigenetic molecular mechanisms.

The connection between the epigenetic changes and the effector factors of the dysmetabolic syndrome

At least for type 2 diabetes mellitus it was observed the existence of some methylation errors of the DNA, which by the insulin resistance (owed to the hypomethylation of the DNA) induces a chain of metabolic and somatic changes. The DNA hypomethylation has been associated with low levels of the main donor of methyl groups, S-adenosyl methionine. The diminished erythrocyte concentration of S-adenosyl methionine in diabetics correlated with the disease's progression. The authors have suggested that hyperhomocysteinemia, constantly found in advanced diabetes, could be part of some generalized metabolic disorders (25). The influx of methyl groups is determined by the diet and influenced by the body weight and the environment factors (11). The assertion that the methylation errors accumulate with age and are influenced by it is contradicted by the installation of type 2 diabetes mellitus in childhood and by the emergence of cardiovascular complications at around 20, as shown in recent

communications (26). Much more unclear are the relations between the DNA methylation and the family of nuclear receptors PPAR, on which depends the process of lipid metabolism.

Trans-generational transmission of epigenetic changes

Unlike the bi-allelic expression in the majority of genes, genomic imprinting expresses only one of the genes, having as source one of the parents. Through this mechanism active genes are recruited, which can respond to changes in nutritional environment or in individual ecology, for maintaining the characteristics trans-generationally. That is why imprinted genes have been considered carriers of characters defining the dysmetabolic syndrome, obesity and type 2 diabetes mellitus (3). Their functions start from the regulation of the trans-placental transfer of nutrients and carry out through (3) (28):

- alteration of the placental growth
- establishing the capacity of trans-placenta nutrition by managing the system of active transportation of amino acids
- regulating the interactions between different types of cells at the fetal-maternal interface of the placenta
- modifying the nutritional necessary of the fetus, controlling its growth

The role of the imprinting genes also extends during post-natal growth. Examples of detail reveal their contribution to numerous phenotypic effects, such as: level of glycemia, insulin and glucagon, regulation of energetic homeostasis, postnatal adaptation to nutrition. The detailed analysis of the epigenetic pattern in expressing the functions of some organs or the entire organism is very complex. Clarification of these aspects will allow the exact assessment of the influence exerted by the expansion or dwindling of genes' expression in generations' pathology.

Conclusions

1. Fetal and childhood nutritional disorders increase the risk of the emergence of chronic diseases in adulthood and old age
2. Metabolic disorders or nutritional deficiencies of the parents can be transmitted to the progeny epigenetically
3. The substratum of the continuance of metabolic changes is related to changes of DNA methylation
4. The molecular bases of type 2 diabetes mellitus, for the most part component of the dysmetabolic syndrome, are of epigenetic nature
5. The game of inhibition/ expression of some genes through DNA methylation/ demethylation are the prevailing basis for explaining diseases such as dysmetabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis and cancer.

Bibliography

1. BARKER DJP Fetal origins of coronary heart disease *BMJ*, 1995, 311, 171-174
2. LEON DA, LITHEL HO, VAGERO D, KOUPILOVA I, MOHSEN R, BERGLUND L Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischemic heart disease: cohort study of 15.000 Swedish men and women born 1915-1929 *BMJ*, 1998, 317, 7153, 241-245
3. GALLOU-KABANI C, JUNIEN C Nutritional Epigenomics of Metabolic Syndrome *Diabetes*, 2005, 54, 7, 1899-1906
4. COVIC M, STEFANESCU D, SANDOVICI I *Genetica medicala*, Edit Polirom Iasi, 2004

5. RODENHISER D, MANN M Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications *CMAJ*, 2006, Jan 31, 173 (3)e
6. ALBERTS B, JOHNSON A, LEWIS J, RAJJ M, ROBERTS K, WALTER P *Molecular Biology of the Cell* Edit Garland Science, 2002
7. DONG C, YOON W, GOLDSCHMIDT-CLERMONT PJ DNA Methylation and Atherosclerosis *J Nutr*, 2002, 132, 2406S-2409S
8. ISSA JP Epigenetic Variation and Human Disease *J Nutr*, 2002, 132, 2388S-2392S
9. BAYLIN SB, HERMAN JG, GRAFF JR, VERTINO PM, ISSA JP Alteration in DNA methylation- a fundamental aspect of neoplasia *Adv Cancer Res*, 1998, 72, 141-196
10. TOYOTA M, AHUJA N, SUZUKI H, ITOH F, OHE-TOYOTA M, IMAI K, BAYLIN SB, ISSA JP Aberrant methylation in gastric cancer associated with the CpG island methylator phenotype, *Cancer Res*, 1999, 59, 5438-5442
11. MAIER S, OLEK A Diabetes: A Candidate Disease for Efficient DNA Methylation Profiling *J Nutr*, 2002, 132, 2440S-2443S
12. CARA JF The Epidemic of Type 2 Diabetes Mellitus in Children *AAP Annual Meeting*, 2002, Oct 19-23 Boston, USA
13. GILLMAN MW, RIFAS-SHIMAN S, BERKEY CS, FIELD AE, COLDIZ GA Maternal Gestational Diabetes, Birth Weight, and Adolescent Obesity *Pediatrics*, 2003, 111, 2, e221-e226
14. BUZZETTI R, PETRONE A, RIBAUDO MC, ALEMANNIO I The common PPAR gamma2 Pro 12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity *Eur J Human Gen*, 2004, 12, 12, 1050-1054
15. ALTSHULER D, HIRSCHHORN JN, KLANNEMARK M The common PPAR gamma Pro 12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes *Nat Genet*, 2000, 26, 76-80
16. DUCLUZEAU PH, PERRETI N, LAVILLE M, ANDRELLI G, VEGA N Regulation by insulin of gene expression in human skeletal muscle and adipose tissue. Evidence for specific defects in type 2 diabetes *Diabetes*, 2001, 50, 1134-1142
17. PHIPPS K, BARKER DJ, HALES CN, FALL CH, OSMOND C, CLARK PM Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women *Diabetologia*, 1993, 36, 3, 225-228
18. FETITA LS, SOBNGWI E, SERRADAS P, CALVO F, GAUTIER JF Consequences of Fetal Exposure to Maternal Diabetes in Offspring *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91, 10, 3718-3724
19. TEMPLE IK, SHIELD JPH Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting *J Med Genetics*, 2002, 39, 872-875
20. POULSEN P, MANEL E, ALLAN V, MARIO F The Epigenetic Basis of Twin Discordance in Age-Related Diseases *Ped Res*, 2007, 61, 5, Part 2, 38R-42R
21. LILLYCROP KA, PHILLIPS ES, JACKSON AA, HANSON MA, BURDGE GC Dietary Protein Restriction of Pregnant Rats Induces and Folic Acid Supplementation Prevents Epigenetic Modification of Hepatic Gene Expression in the Offsprings *J Nutr*, 2005, 135, 1382-1386
22. LILLYCROP KA, PHILLIPS ES, JACKSON AA, HANSON MA, BURDGE GC Dietary protein restriction in the pregnant rat induces altered epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor and PPAR alpha in the heart of the offspring which is prevented by folic acid 2007 /Medline/
23. FU Q, MCKNIGHT RA, YU X, CALLAWAY CW, LANE RH Growth retardation alters the epigenetic characteristics of hepatic dual specificity phosphatase 5 *FASEB J*, 2006, 20, 12, 2127-2129
24. BURDGE GC, SLATER-JEFFERIES J, TORRENS C, PHILLIPS ES, HANSON MA, LILLYCROP KA Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations *Brit J Nutr*, 2007, 97, 435-439

25. POIRIER LA, BROWN AT, FINK LM, WISE CK, RANDOLPH CJ, DELONGCHAMP RR, FONSECA VA Blood S-adenosylmethionine concentrations and lymphocyte methylentetrahydrofolate reductase activity in diabetes mellitus and diabetic nephropathy *Metabolism*, 2001, 50,9, 1014-1018
26. JELLINGER PS Glucose control and Incretin Replacement: New Perspectives and Their Clinical Impact 2007 /Medline/
27. ANGIOLINI E, FOWDEN A, COAN P, SANDOVICI I, SMITH P, DEAN W, BURTON G, TYCKO B, REIK W, SIBLEY C, CONSTANCIA M Regulation of placental efficiency for nutrient transport by imprinted genes *Placenta*, 2006, Apr, 27 Suppl A, S98-102
28. PATEL MS, SRINIVASAN M, LAYCHOCK AG Nutrient-Induced Maternal Hyperinsulinemia and Metabolic Programming in the Progeny in Hornstra G, Uauy R, Xang X (Eds) The Impact of Maternal Nutrition on the Offspring *Nestle Nutrition*, 2005, 55, 137-151
29. ROSENQUIST TH, VANWAES JG, SHAW GM, FINNELL R Nutrient Effects upon Embryogenesis: Folate, Vitamin A and Iodine in Hornstra G, Uauy R, Yang X (Eds) The Impact of Maternal Nutrition on the Offspring in *Nestle Nutrition*, 2005, 55, 29-47

Epigenetica diabetului zaharat de tip 2

SORIN BUZINSCHI

Rezumat

Bazele moleculare ale sindromului dismetabolic si ale diabetului zaharat de tip 2 pot fi definite prin unele modificari epigenetice. Acestea isi au originea in tulburarile de metilare ale ADN. Sunt prezentate mecanismele codului epigenetic, spectrul modificarilor epigenetice in patologia umana si influenta fluctuatiilor metilarii ADN asupra aparitiei patologiei dismetabolice. Studiul stabileste o legatura intre observatiile epidemiologice, cercetarile experimentale si datele de biologie moleculara, incercand sa inteleaga procesul de productie si de transmitere al complexului de boli care definesc sindromul dismetabolic.

Cuvinte cheie: epigenetica, metilarea ADN, diabet zaharat de tip 2, sindrom dismetabolic

DIAGNOSTICUL MEDICAL ASISTAT DE INTELIGENTA ARTIFICIALA

¹OANA OSTACE, ²C PENCIU, ³V ZDRENGHEA, ⁴P KOVACS

¹Spit.Jud.Cluj-Napoca;

²Spit.Clinic de Adulți, Cluj-Napoca;

³UMF”Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca;

⁴S.C.”SOFT EXPRESS” s.r.l.

Rezumat

Articolul dorește să facă o introducere a aplicațiilor bazate pe Inteligența Artificială în lumea medicală. Aceste aplicații se disting prin modul lor original de a “rezolva” problemele. Sunt descrise câteva perspective prin care specialiștii în domeniu abordează construirea acestui tip de aplicații.

Cuvinte cheie: Inteligența Artificială, cunoștințe clinice, aplicații medicale

Încă de la apariția computerelor, oamenii și-au dorit să creeze un “creier artificial” care să se comporte cât mai similar cu cel natural. În mod paradoxal, crearea unor astfel de sisteme computerizate bazate pe inteligența artificială s-a dovedit a fi surprinzător de controversată. Principala dispută în ceea ce privește aceste entități inteligente este tocmai modulul după care se vrea ca acestea să funcționeze. Astfel, s-au creat două curente: unul care susține că inteligența artificială trebuie să simuleze omul, cu toate calitățile și defectele lui, și un alt curent care pretinde că inteligența artificială trebuie să funcționeze după un model rațional perfect, ideal.

Potențialul acestor tehnologii de a dezvolta știința și practica medicală a fost văzut de la începuturile acestui domeniu atât de oamenii de știință cât și de lumea medicală. Congruent cu dezvoltarea exponențială a computerelor, tehnologiile bazate pe inteligența artificială se doresc să ajungă adevărați “medici la pachet” care să asiste tot mai mult practica medicală.

Artificial Intelligence in Medicine (Inteligența Artificială în Medicină) este numele unei noi aripi de cercetare inițiată de o mică comunitate de specialiști în computere și profesioniști din domeniul medical. Acești oameni de știință au avut doar o vagă idee despre cum noul lor domeniu va stabili noi frontiere în câmpul medical.

Inteligența artificială în medicină la vremea respectivă era susținută în principal de comunitatea științifică din Statele Unite ale Americii. Cercetările au avut ca loc de origine diferite campusuri universitare printre care: MIT-Tufts, Pittsburgh, Stanford și Rutgers (e.g. Szolovits, 1982; Clancey and Shortliffe, 1984; Miller, 1988). Acest domeniu a atras o mulțime dintre cei mai buni specialiști în computere iar realizările lor în prima decadă au fost remarcabile.

În 1984, Clancey și Shortliffe, unii dintre întemeietorii acestui domeniu, susțineau: “ Inteligența artificială aplicată în domeniul medical are ca principal scop realizarea de programe bazate pe această tehnologie, capabile să diagnosticheze și să facă recomandări terapeutice. Spre deosebire de aplicațiile medicale bazate pe alte metode de programare, precum metodele exclusiv statistice și probabilistice, programele

medicale de inteligență artificială au la bază modele simbolice de entități patologice luate în relație cu factorii specifici fiecărui pacient și manifestările clinice.”.

Multe s-au schimbat de atunci și în zilele noastre importanța diagnosticului ca suport acordat de computer în practica medicală se bucură de o atenție limitată. Dificultatea introducerii acestor sisteme s-a datorat fie modului redus în care se integrau în practica clinică sau în rezolvarea unor probleme care nu constituiau o prioritate, fie datorită faptului că ar fi necesitat modificări în conduita de lucru a clinicianului. Ceea ce s-a constatat este că aceste programe implementate la locul potrivit oferă beneficii semnificative. Astfel, una dintre sarcinile specialiștilor în inteligență artificială este de a găsi locul cel mai potrivit în implementarea acestor aplicații în diagnosticul clinic.

Datorită amplitudinii pe care au luat-o aceste aplicații în cadrul instituțiilor sanitare, s-a convenit să fie numite Sisteme de Decizie Clinică (*Clinical Decision Support Systems*), referite mai departe ca CDSS. Astfel, sistemele inteligente din zilele noastre, ajută la prescrierea medicamentelor precum și în laboratoare, unități de învățământ, supraveghere clinică, sau în zone cu o densitate mare de date precum secțiile de terapie intensivă.

Inteligența Artificială în sprijinul creării și folosirii cunoștințelor clinice

De-a lungul timpului, domeniul Inteligenței Artificiale a fost abordat din mai multe perspective adecvate obiectivelor pe care realizatorii le urmăreau.

Susținătorii așa numitului concept Inteligență Artificială Solidă își propun crearea unor sisteme al căror comportament să fie similar cu al oamenilor. Succesul acestui curent ar consta în realizarea unor “minți electronice” care să aparțină unor entități fizice autonome, precum roboții, sau care probabil să locuiască în lumi virtuale precum spațiul informațional realizat de Internet.

O altă abordare a Inteligenței Artificiale Solide este de a studia procesele cognitive umane ce apar în situații complexe sau dificile. Spre exemplu, un pilot de vanătoare este asistat de un sistem inteligent în vederea pilotării unui avion care este prea complex pentru a putea fi pilotat doar de om. Aceste Sisteme de Inteligență Artificială Slabe nu sunt prevăzute să fie independente dar reprezintă o “proteză cognitivă” care ajută omul în diverse situații.

CDSS intenționează să asiste lucrătorii din domeniul sanitar în acțiuni ce se bazează pe manipularea de date și cunoștințe. Un astfel de sistem poate funcționa ca un sistem de foi de observație electronic. Astfel, de exemplu ar putea avertiza clinicianul când apar contraindicații la un tratament, sau când detectează un model de date clinice care sugerează modificări semnificative în starea pacientului.

Pe lângă rolul lor în diagnosticul clinic, aplicațiile de Inteligență Artificială se dovedesc a fi utile și în cercetarea medicală. Sistemele de Inteligență Artificială au capacitatea de a învăța, ducând astfel la descoperirea unor noi fenomene și înglobarea acestora în știința medicală. Spre exemplu, un computer poate fi folosit să analizeze cantități mari de date căutând tipare complexe cu ajutorul cărora să poată prevedea asociații neașteptate. Astfel, pe baza unui model de date preexistente, un Sistem de Inteligență Artificială poate fi folosit în obținerea unui nou set de observații care ar putea confirma sau infirma teoriile deja existente.

Raționamentul artificial aplicat cunoștințelor medicale

Sistemul bazat pe cunoștințe este cel mai des întâlnit sistem CDSS folosit în practica clinică. Acestea poartă numele de sisteme expert, conținând date clinice, de obicei foarte specifice. Sistemele expert sunt capabile să opereze cu aceste date în vederea obținerii unor concluzii. Deși există multe variante, datele dintr-un sistem expert sunt reprezentate sub forma unui set de reguli.

Există multe aspecte clinice în care sistemele expert pot fi implementate.

Sisteme de atenționare și de reamintire (alerts and reminders)

În situații de zi cu zi, un sistem expert atașat unui aparat de monitorizare a pacientului, precum un EKG sau unui pulsoximetru, poate avertiza dacă apar schimbări în starea pacientului. În circumstanțe mai puțin acute, ar putea scana rezultatele de laborator, medicația, și apoi să avertizeze fie prin afișarea pe un ecran, fie printr-un sistem de mesagerie precum e-mailul. Un sistem de reamintire (reminder system) poate fi folosit să anunțe clinicianul în legătură cu sarcinile importante care trebuie îndeplinite. De asemenea, un astfel de sistem ar putea genera o listă de imunizări pentru pacienți (Randolph et al., 1999).

Asistarea diagnosticului (Diagnostic assistance)

Când este vorba de un caz grav, sau poate de lipsa de experiență a clinicianului, un sistem expert poate ajuta la punerea diagnosticului cu ajutorul bazei lui de date. Diagnosticul asistat este adesea necesar în asociere cu date mai complexe precum un EKG, caz în care majoritatea clinicienilor pun ușor un diagnostic, scăpându-le din vedere cazurile particulare întâlnite în anumite patologii.

Criterii și planificare a tratamentului

Sistemele capabile de a întocmi criterii de tratament pot căuta inconsistențe, erori sau omisiuni în planurile de tratament. Pe de altă parte, sistemele de planificare dețin mai multe cunoștințe cu privire la structura și protocoalele de tratament și pot fi folosite în formularea tratamentului pe baza datelor pacientului.

Sisteme de suport a prescrierii tratamentelor (prescribing decision support systems)

Una din cele mai comune sarcini clinice este prescrierea medicației, iar sistemele de suport a prescrierii pot fi folosite pentru a verifica interacțiunea dintre diferite medicamente, dozarea, sau posibilele reacții adverse. Aceste sisteme au avantajul de a îndeplini sarcini ușor verificabile, ajută la creșterea calității serviciului medical, sau pot oferi avantaje precum generarea automată a rețetei sau chiar trimiterea ei electronică la farmacie.

Obținerea de informații (information retrieval)

Descoperirea de informații în ajutorul diagnosticului clinic este deocamdată dificilă pe Web. Astfel aceste sisteme ajută la formularea unor întrebări clinice precise și orientate, care se comportă ca niște filtre de informație, astfel reducându-se numărul documentelor găsite ca răspuns a căutării pe Web cu un motor de căutare obișnuit. De asemenea, pot fi realizați agenți software care pot fi trimiși să caute informații la întrebările clinice pe Internet.

Agentul poate deține informații cu privire la preferințele și necesitățile utilizatorului și poate de asemenea să dețină cunoștințe clinice care să-l ajute în evaluarea importanței și utilității informațiilor găsite.

Recunoașterea de imagini și interpretarea lor (image recognition and interpretation)

Multe imagini clinice pot fi în zilele noastre interpretate automat, de la radiografii, până la imagini mult mai complexe precum angiograme sau computer-tomografii. Aceste aplicații sunt de mare folos în screening, datorită potențialului lor de a marca și atrage atenția cu privire la modificările întâlnite în aceste imagini.

Există numeroase motive pentru care multe aplicații de acest gen nu sunt folosite încă. Unele necesită existența unui sistem electronic de stocare a pacienților care să le furnizeze datele, iar majoritatea instituțiilor nu dețin un astfel de sistem de gestiune. Alte aplicații au o interfață mai puțin prietenoasă, acest lucru făcându-le dificil de folosit de către utilizatorii neexperimentați.

Lumea medicală a fost refractară la introducerea acestor tehnologii datorită faptului că folosirea lor ar necesita un efort în plus din partea unor persoane deja suprasolicitate. Este probabil chiar periculos, să se pună pe seama unor persoane refractare folosirea acestor sisteme, sau pe seama tehnofobiei sau a neștiinței

personalului medical. Dacă un astfel de sistem este perceput a fi benefic, atunci acesta va fi folosit. Dacă nu, indiferent de valoarea lui, cel mai probabil ca va fi respins.

Din fericire, în ziua de astăzi multe astfel de sisteme au ajuns în folosința clinică. Multe dintre acestea sunt mici, dar cu toate acestea contribuie la îmbunătățirea serviciului medical. Alte aplicații, precum cele ce prescriu rețete, sunt folosite pe o scară tot mai largă, intrând în rutină.

Bibliografie

1. HOWARD, R. A. (1989). Microrisks for medical decision analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 5:357-370
2. MICHALSKI, R. S., CARBONELL, J. G., AND MITCHELL, T. M., editors (1986). *Machine Learning: An Artificial Intelligence Approach*, volume 2. Morgan Kaufmann, San Mateo, California
3. SHORTLIFFE, E. H. (1976). *Computer-Based Medical Consultations: MYCIN*. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, London, New York.
4. RUSSELL S, NORVIG P: What Is AI?, in *Artificial Intelligence a Modern Approach*, Prentice Hall Series in *Artificial Intelligence*, 2002, part 1, pag.1-4.
5. RUSSEL S, NORVIG P *Artificial Intelligence: A Modern Approach*, <http://aima.cs.berkeley.edu/>
6. COIERA E: *Guide to Health Informatics* 2nd Edition. <http://www.coiera.com/bk-pref.htm>
7. TODEAN G, COSTEIU M, GIURGIU M: Neuronul artificial, în *Rețele neuronale*, Editura Microinformatica, Cluj-Napoca 1994, pag. 13-16

Medical diagnostic assisted by artificial intelligence

OANA OSTACE, C PENCIU, V ZDRENGHEA, P KOVACS

Summary

This article makes the introduction of Artificial Intelligence and its applications in the medical domain. The distinct feature of these applications is their original way of computing data. Here are described a few general concepts these applications are based on.

Keywords: Artificial Intelligence, clinical knowledge, medical applications

UTILIZAREA IMUNOCARD-ELISA CA ȘI TEHNICĂ RAPIDĂ DE DIAGNOSTIC SEROLOGIC A INFECȚIEI CU MYCOPLASMA PNEUMONIAE

C. SAMANTAS¹, C. HODĂRNĂU², LUCIANA STĂNILĂ²

¹Spitalul de Copii „Agia Sofia” – Atena, Grecia

²Catedra de Microbiologie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Mycoplasma pneumoniae este agentul etiologic al unor infecții respiratorii mai ales la copii, dar și la persoane vârstnice. Pe lângă manifestările respiratorii (pneumonii), pacienții pot prezenta și simptome extrapulmonare, ceea ce impune un diagnostic precoce al infecțiilor produse de către această specie bacteriană.

În lucrarea de față, este prezentată o tehnică nouă și rapidă de diagnostic serologic al pneumoniei cu M. pneumoniae și anume cea a Imunocardului – Elisa. Testul Elisa Imunocard Mycoplasma este un test in vitro care permite detectarea IgM față de M. pneumoniae din serul uman.

S-au examinat 170 probe de ser recoltate de la copii cu suspiciune de infecție cu M. pneumoniae prin tehnica Imunocard Elisa ; în paralel probele s-au examinat și prin metoda de rutină a laboratorului în care sau efectuat determinările (Spitalul de Copii Agia Sofia din Atena), obținându-se în 86 de cazuri un diagnostic pozitiv prin ambele tehnici, în 63 de cazuri un diagnostic negativ prin cele două metode, iar în restul probelor nu au fost obținute rezultate similare între cele două teste utilizate.

Cuvinte cheie : *Mycoplasma pneumoniae, diagnostic serologic.*

Introducere

Mycoplasma pneumoniae este un patogen uman cu largă distribuție pe glob, cauzând 10-30 % din pneumoniile apărute în colectivități, denumite și atipice, pe baza semnelor clinico-radiologice (3,5,8,14,15,16).

Termenul de pneumonie atipică este utilizat pentru infecțiile tractului respirator inferior, care nu se caracterizează prin semne lobare, etiologia acestora fiind atât bacteriană (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, Coxiella burnetii) cât și virală.

M. pneumoniae reprezintă un agent obișnuit al infecțiilor respiratorii a căror manifestări pot varia de la forme ușoare până la pneumonie. Infecția este una endemică, dar pot apărea și epidemii, mai frecvent la intervale de 4-7 ani, mai ales la copii școlari, răspândirea fiind favorizată de activitatea desfășurată în colectivități. Acest fapt explică, cel puțin parțial, de ce școlarii, preșcolarii și părinții lor, prezintă un risc mai crescut decât antepreșcolarii. S-a remarcat că adulții peste 40 ani reprezintă o categorie mai puțin afectată, boala fiind rară și peste 50 ani, dar putând îmbrăca forme mai severe la această grupă de vârstă (3,15).

Ca simptome boala cauzată de M. pneumoniae este de obicei limitată la sistemul respirator, de la rinofaringe până la nivelul bronșioloelor, rezultând semne de suferință mai degrabă bronșitice decât pneumonice. Pot apare și forme asimptomatice la

adulți. Pe lângă formele cu manifestări respiratorii, infecția cu *M. pneumoniae* poate îmbrăca și forme extrarspiratorii, cele mai frecvente fiind afecțiunile inflamatorii articulare, dar și infecții oculare, cutanate, complicații neurologice și cardiovasculare, aceste aspecte fiind prezentate într-o lucrare anterioară, publicată în revista Clujul Medical (6,9,13).

Având în vedere posibilitatea apariției unor infecții respiratorii severe cu *M. pneumoniae* și a complicațiilor extrapulmonare ale acestora, diagnosticul infecțiilor cu această specie bacteriană trebuie făcut în stadiile inițiale de boală.

Diagnosticul infecției cu *M. pneumoniae* se bazează în primul rând pe teste de laborator.

Izolarea și identificarea *M. pneumoniae* din produsele patologice este laborioasă, dezvoltarea microorganismului făcându-se pe medii speciale, necesitând 5-20 de zile, de aceea de rutină în acest tip de infecție se face diagnostic serologic (1,2,7,10,11,12).

Răspunsul imun în infecția cu *M. pneumoniae* este bazat în principal pe producerea rapidă a anticorpilor față de antigenele peptidice și glicolipidice. În timpul infecției primare, nivelul IgM crește în general în prima săptămână, fiind urmată ulterior de IgG. Diagnosticul bazat pe seroconversia sau creșterea titrului de IgG, poate să nu fie util din punct de vedere clinic, din cauza dificultăților de a obține a 2-a probă de ser (11); aceeași autori, Matas A. și colab. consideră că titruri ridicate de IgG și IgA caracterizează reinfecția.

Tehnicile serologice utilizate sunt diverse: reacția de fixare de complement (RFC), imunofluorescență (IF), aglutinare (microparticule) și ELISA (test imunoenzimatic). Diagnosticul trebuie efectuat prin selectarea celui mai potrivit test în funcție de grupul de populație și pe criterii funcționale (3,5,9,11).

RFC rămâne o metodă frecvent utilizată, specificitatea și sensibilitatea acestui tip de reacție fiind bine cunoscută, dar se impun teste ce permit efectuarea unui diagnostic precoce al infecției cu *M. pneumoniae*, cum ar fi ELISA.

De asemenea, există posibilitatea unui diagnostic direct pe baza folosirii tehnicilor ADN, tehnicile PCR efectuate pe probe de spută, sau exudate rinofaringiene, permițând astfel identificarea *M. pneumoniae* și a altor patogeni respiratori, faptul fiind de un real ajutor în diagnosticul de rutină al acestor infecții (4,15).

Scopul lucrării

În ultimul timp, s-au dezvoltat o serie de tehnici comerciale ELISA, ce permit identificarea IgM față de *M. pneumoniae*, oferind astfel un diagnostic precoce cu o sensibilitate bună în cazul infecției cu *M. pneumoniae* la copii.

În lucrarea de față, prezentăm un astfel de test care reprezintă o metodă de apreciere calitativă a IgM față de *M. pneumoniae* și anume Imunocard Mycoplasma Kit, Meridian Bioscience – USA. Este vorba de o tehnică imunoenzimatică în membrană, pentru a cărei execuție este nevoie de aprox. 15 minute.

Menționăm că această lucrare din punct de vedere tehnic a fost efectuată în laboratorul de Microbiologie a Spitalului de Copii „Agia Sofia” din Atena, Grecia.

Material și metodă

S-a lucrat pe 170 de probe de ser recoltate de la copii suspecti de infecție cu *M. pneumoniae* în fază acută. Toate serurile au fost examinate prin tehnica amintită (Imunocardul Mycoplasma Kit), și în paralel și prin IF indirectă (Mycoplasma IgM, Bios Germania), metodă utilizată zilnic în laboratorul (Spitalului de Copii „Agia Sofia” din Atena, Grecia), respectiv, în vederea diagnosticului infecțiilor cu *M. pneumoniae*.

Prin aceeași metodă, imunocard, s-au examinat 4 probe de ser pozitive pentru factorul reumatoid și 10 probe de ser recoltate de la persoane sănătoase, servind drept martori.

Imunocardul Elisa pentru Mycoplasma nu necesită calcule, interpretarea făcându-se pe baza unei reacții de culoare.

Imunocardul prezintă două godeuri de control (martor) și două godeuri test.

Serul de cercetat este pipetat în cele două godeuri test. Se lasă proba să pătrundă în sistem, migrând de-a lungul membranei și să traverseze godeurile de reacție. Se adaugă apoi conjugatul format din ser anti IgM –umană + fosfatază alcalină, în godeurile test. Se așteaptă din nou penetrarea în sistem, după care se trece la adăugarea soluției tampon de spălare

(9,5% guanidină hidroclorică) precum și a substratului pentru enzimă, în fiecare dintre godeurile de reacție. Godeurile de control conțin IgM umane imobilizate. Godeurile test conțin antigenele de *M. pneumoniae* și sunt godeurile de reacție ale probei de cercetat.

Apariția în circa 5 minute a unei culori albastre în godeul test indică reacția pozitivă (prezența Ac anti *M. pneumoniae*) iar lipsa reacției de culoare, negativitatea testului (fig. Nr.1)

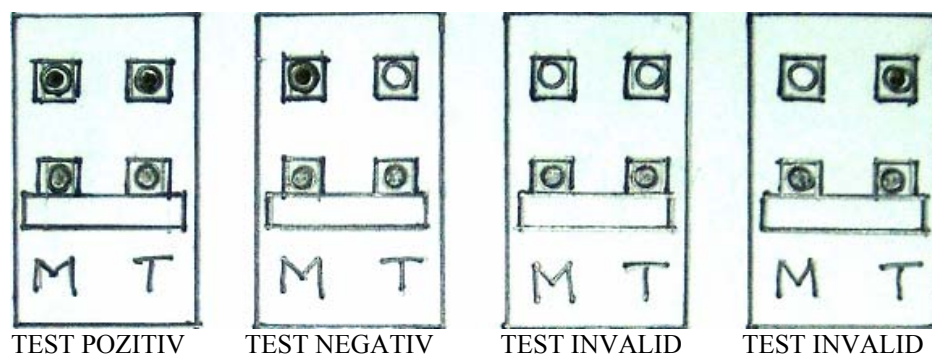


Fig. 1 – Interpretarea rezultatelor prin testul rapid Imunocard ELISA Mycoplasma

Rezultate și discuții

Din cele 170 de probe de ser (pentru care au fost folosite cele două metode de diagnostic serologic Imunocard ELISA și respectiv imunofluorescență) s-au obținut rezultatele înscrise în tabelul nr.1

Tabel 1 – Rezultate comparative obținute prin utilizarea Imunocard ELISA și imunofluorescență

Nr. total de probe	Imunocard		Imunofluorescență	
	Pozitiv	Negativ	Pozitiv	Negativ
170	86	63	86	63
	2	19	19	2

Se remarcă faptul că 86 de probe au fost pozitive prin ambele tehnici (Imunocard ELISA și IF) în timp ce un număr de 63 de probe au fost negative. Lipsa de superpozibilitate a rezultatelor a fost constatată la un număr mic de probe de ser. Astfel, 2 probe au fost pozitive numai folosind imunocardul (și negative prin tehnica

imunofluorescenței) în timp ce alte 19 probe s-au pozitivat doar prin utilizarea imunofluorescenței (fiind negative la imunocard).

Toate probele martor au fost negative prin ambele tehnici, iar contraproba (folosind determinări cantitative) a demonstrat că în probele pozitive cu titru înalt de anticorpi ($>1/640$) între cele două metode acordul a fost de 100% (respectiv 37/37 probe).

Rezultatele obținute atestă avantajul incontestabil al tehnicii imunocardului, comparativ cu alte metode de diagnostic serologic, nu numai datorită rapidității de execuție, dar și prin prisma unei sensibilități satisfăcătoare a acesteia, care este demonstrată de superpozabilitatea rezultatelor cu cele obținute prin tehnica imunofluorescenței. O exprimare procentuală arată o superpozabilitate de 88,89% (rezultate pozitive prin ambele metode și respectiv negative prin ambele metode).

Dacă avem însă în vedere cele 21 de probe de ser (11,11%) în care au fost obținute rezultate diferite, este indicat în atare situații, ca cele două metode diagnostice să fie lucrate complementar. Mențiunea anterioară pleacă și de la observația faptului că mulți autori propun și utilizează (pentru un diagnostic cât mai precoce și corect în infecțiile cu *M. pneumoniae*) în general 2 teste în paralel. Utilizarea PCR și IF pentru detectarea IgM antiMycoplasma, conduce la obținerea diagnosticului în 1-2 zile (4,15). Există și autori care susțin sensibilitatea mare (90%) a tehnicii RFC, dar este necesar să se facă recoltarea primei probe de ser la debutul simptomatologiei clinice, și este necesară disponibilitatea celei de a doua probe de ser. În plus nu trebuie omis factorul timp, foarte important pentru stabilirea precoce a diagnosticului, și instituirea unui tratament adecvat.

Concluzii

- Imunocardul este o metodă rapidă, simplă și ușor de executat, de unde recomandarea acesteia de a fi aplicată în cazul bolnavilor ce se prezintă în cabinetele medicale (ambulatorii) cu suspiciune de pneumonie atipică (probabil cu *M. pneumoniae*).
- În cazul rezultatelor pozitive se recomandă instituirea imediată a unei terapii corespunzătoare, evitându-se astfel efectuarea unor teste laborioase și câștigând astfel timp în folosul bolnavului.
- În cazul rezultatelor negative cu imunocard, acestea ar trebui confirmate însă printr-o altă metodă de diagnostic serologic.
- Stabilirea unui diagnostic precoce al infecțiilor cu *M. pneumoniae* este necesară pentru luarea unor măsurilor profilactice (post expunere) corelate cu instituirea rapidă a tratamentului adecvat, cunoscându-se eficiența chimioterapicelor.

Bibliografie

1. AKHOPKINA I.G.: The detection of antibodies against mycoplasma pneumoniae antigens in sera of patients of an allergology center, *Klin.Lab.Diagn.*, 2006, Jan (1), 37-8.
2. DE BARBEYRAC B., OBENICHA F., RATSINA E., et al: Serologic diagnosis of Chlamydial and Mycoplasma pneumoniae infections, *Ann.Biol.Clin.(Paris)*, 2006, Sep-Oct, 64(5), 409-19.
3. BLASI F., TARSI P., ALIBERTI S., CONSELINII R., ALLEGRA I.: Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae, *Semin.Respir.Crit.Care Med*, 2005, Dec, 26 (6), 617-624.

4. DORIGO-ZETSMA J.W., ZAAT T S.A., WERTHEIM VAN DILLEN P.M.et all: Comparison of PCR, Culture, and Serological Test for Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Respiratory Tract Infection in Children, *Journal of Clinical Microbiology*,1999, Jan, 14-17.
5. FASOLI M DON, PALDANIUS M, VAINONPAA R.et all : Aetiology of community-acquired pneumonia:serological results of a paediatric survey, *Scand.J.InfectDis*, 2005,37(11-12), 806-12.
6. FINK CG., SILLIS M., READ SY., BUTTLER L., PIKE M.: Neurological disease associated with Mycoplasma pneumoniae infection.PCR evidence against a direct invasive mechanism, *J.Clin.Pathol.Mol.Pathol.*, 1995,48,M51-M54.
7. GOURIET F., DRANCOURT M., RAOULT D.: Multiplexed serology in atypical bacterial pneumonia, *Ann.NY.Acad.Sci*, 2006, Oct, 1078, 530-40.
8. WILLY GRAFFELMAN A., KNUITING NEVEN ARIE, DE CESSIE SASKIA et all: Pathogens involved in lower respiratory tract infections in general practice, *Brithish Journal of General Practice*,2004,January, 54,15-19.
9. HAARJACEK M., OSTOJIC J., DJAKOVIC RODE O.:Juvenile spondyloarthropathies associated with Mycoplasma pneumoniae infection, *Clin.Rheumathol*, 2006,Jul,25(4),470-475
10. KARPPELIN M., HAKKAREINEN K., KLEEMOLE M., MIETTINEN A.:Comparison of three serological methods for diagnosing Mycoplasma pneumoniae infection, *J.Clin.Pathol*,1993,46,1120-1123.
11. MATAS ANDREW L.,MOLINOS ABOS S., FERNANDEZ RIVAS, GONZALEZ S., SOLER V., AUSINA RUIZ V.: Serologic diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections, *Enferm Infec Microbiol Clin*, 2006,Oct, 24 Suppl 1, 19-23.
12. SCHMIDT IOANAS, BENDER M., ROTH A:, ALLEWLT M., DE ROUX A., LODE H.: Serologic early diagnosis of pneumonia caused by Mycoplasma pneumoniae, *Dtsch Med Wochenstr.*,2006,Mar, 24, 131(12), 613-7.
13. STĂNILĂ LUCIANA, BOBOȘ CECILIA, SAMANTAS C.: Manifestări extrapulmonare în infecții cu Mycoplasma pneumoniae și Legionella pneumophila, *Clujul Medical*, 2006,4, 511-514.
14. TEIG N., ANDERS A., SCHIMDT C., RIEGER C., GATERMAN S.: Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae in respiratory specimen of children with chronic diseases, *Thorax*, 2005,60, 962-965.
15. YAMAZAKI T., NARITA M., SASAKI N., KENRI T:, ARAKAWA Y., SASAKI T.: Comparison of PCR for sputum samples obtained by induced cough and serological tests for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection in children, *Clin Vaccine Immunol*, 2006,Jun, 13 (6), 708-710.
16. ZAHARIADIS G., GOOLEY TA, RYALL P, HUTCHINSON C et all : Risk of ruling aut severe acute respiratory szndrome by rulling in another diagnosis :variable incidence of atypical bacteria coinfection base don diagnostic assays, *Can Respir*, 2006, Jan-Feb, 13(1), 17-22.

Using Imunocard-ELISA as a rapid serological technique to diagnose *Mycoplasma pneumoniae* infection

C. SAMANTAS, C. HODÂRNĂU, LUCIANA STĂNILĂ

Summary

Mycoplasma pneumoniae is a common respiratory pathogen in children as well as adults.

The patients could present also extra respiratory manifestations, so it's necessary to establish an early diagnosis.

The aim of this study is to present a new technique which offers an early serologic diagnosis of pneumonia caused by *M. pneumoniae* – the test Imunocard Elisa *Mycoplasma*. This test is based on detection of IgM against *M. pneumoniae* in human serum.

The Elisa Imunocard test was performed on 170 samples of serum obtained from children who were suspected with *M. pneumoniae* infection. In the same time, the samples have been examined by IF test, which is a routine one in the microbiological laboratory of Children Hospital Agia Sofia in Athens, Greece.

The results were positive in 86 of cases by both methods, negative in 63 cases also by both technique, in rest of the cases it wasn't an accord by both tests used in detection of IgM against *M. pneumoniae*.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, serologic diagnosis.

EVOLUȚIA HEPATITEI CRONICE VIRALE B LA COPIL SUB TRATAMENT CU INTERFERON

CRISTINA SKORKA¹, PAULA GRIGORESCU-SIDO², RODICA MANASIA², C. LAZĂR², MIRELA CRIȘAN²

¹ Spitalul Orășenesc „Dr. Valer Russu” Luduș

² Catedra Pediatrie I - U.M.F. „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Rezumat

Autorii prezintă evoluția sub tratament cu Interferon a unui lot de 50 de copii cu diagnosticul de hepatită cronică virală B. Tratamentul s-a efectuat cu α -2b IFN-INTRON sau α -2a IFN-ROFERON în doză de 3 milioane U/m²/doză, administrat în inj.s.c. în 3 doze/săptămână pe o perioadă de 4-6 luni. Selecția pacienților pentru tratamentul cu interferon s-a efectuat în concordanță cu criteriile din literatură: nivel al transaminazelor cel puțin dublu față de normal; leziuni necroinflamatorii și de fibroză care susțin diagnosticul de hepatită cronică; AgHBe pozitiv ca marker de replicare virală (în absența disponibilității determinării ADN VHB în momentul evaluării inițiale a pacienților). Răspunsul terapeutic al celor 50 de pacienți a fost caracterizat ca și răspuns biochimic, serologic, combinat (biochimic + serologic) și complet: la terminarea tratamentului, la 6 luni și respectiv 12 luni de la terminarea acestuia.

Seroconversia AgHBe negativ/ Ac anti HBe pozitiv s-a evidențiat într-un procent ridicat de cazuri (68%), înregistrându-se cu precădere în timpul tratamentului (40%) și în primul an de urmărire de la terminarea acestuia (18%). Seroconversia AgHBs negativ / Ac anti HBs pozitiv nu s-a înregistrat la nici un caz în lotul studiat. Răspunsul combinat (biochimic și serologic) a fost prezent la 36%, 50% și respectiv 56% dintre pacienți în cele trei momente menționate. Nu au existat diferențe semnificative ale răspunsului terapeutic în funcție de gradul leziunilor necroinflamatorii.

Cuvinte cheie: hepatită cronică virală B, interferon, copil

Introducere

Hepatita cronică virală B rămâne și astăzi cu toată extinderea programelor de vaccinare, o problemă de sănătate publică la nivel mondial. Introducerea terapiei cu interferon a reprezentat o șansă reală pentru evoluția acestor pacienți (1, 2)

Deoarece observațiile existente în literatură consemnează un răspuns terapeutic variabil la copiii cu hepatită cronică virală B, obiectivul cercetării de față a constatat în evaluarea eficienței terapiei cu interferon alfa în suprimarea replicării virale și în eradicarea infecției cu virus hepatitic B (VHB).

Material

Au fost incluși în studiu, 50 pacienți dintr-un lot de 90 de pacienți aflați în evidența Clinicii Pediatrie I Cluj cu diagnosticul de Hepatită cronică virală B, care în perioada 1995-2003 au urmat tratament cu Interferon (lot A).

Metoda de lucru a constat în: efectuarea examenului clinic complet; evaluarea funcției hepatice prin teste biochimice uzuale (nivelul plasmatic al aminotransferazelor, bilirubinei, proteinelor totale, colinesterazei, gama glutamyltranspeptidazei, electroforeza proteinelor serice); determinarea prin tehnica ELISA a markerilor serologici ai HBV (AgHBs, AC anti HBs, Ac anti HBc, Ag Hbe, AC anti Hbe); evaluarea unor posibile asocieri etiologice cu virusul hepatitic C (HCV) și virusul hepatitic D (HDV) prin determinarea Ac anti HCV și respectiv Ac anti HDV prin tehnica ELISA; la momentul diagnosticului nu am beneficiat de determinarea AND VHB; examen histopatologic hepatic (efectuat pe fragment hepatic obținut prin puncție biopsie hepatică transparieto-hepatică) cu evaluarea separat a leziunilor necroinflamatorii și a fibrozei utilizând scorul Knodell (3). Pentru leziunile necroinflamatorii s-a calculat indicele de activitate histologică (HAI) pe baza căruia s-au delimitat patru forme de gravitate: hepatita cronică minimală (HAI = 1-3), hepatita cronică ușoară (HAI= 4-8), hepatita cronică moderată (HAI= 9-12) și hepatita cronică severă (13-18). Fibroza a fost cuantificată în 4 stadii: fibroză ușoară (scor 1), fibroză moderată (scor 2), fibroză severă (scor 3), ciroză (scor 4).

Stabilirea diagnosticului de hepatită cronică virală B s-a realizat pe baza criteriilor clinice, biochimice și histologice uzuale (1,2,3) corelate cu prezența markerilor serologici ai infecției cu HBV (AgHBs și Ac anti HBc) și persistența acestora pentru cel puțin 6 luni.

Selecția pacienților pentru tratamentul cu interferon s-a efectuat în concordanță cu criteriile din literatură (1, 4-7): nivel al transaminazelor cel puțin dublu față de normal; leziuni necroinflamatorii și de fibroză care susțin diagnosticul de hepatită cronică; AgHBe pozitiv ca marker de replicare virală (în absența disponibilității determinării ADN VHB în momentul evaluării pacienților). Toți pacienții incluși în studiu au prezentat număr normal de leucocite și trombocite, status imun și funcție tiroidiană normală, condiții obligatorii pentru inițierea terapiei cu interferon (4, 8, 9)

Tratamentul s-a efectuat cu α -2b IFN- INTRON sau α -2a IFN- ROFERON în doză de 3 milioane U/m²/doză, administrat în inj.s.c. în 3 doze/săptămână pe o perioadă de 4-6 luni.

Monitorizarea pacienților sub tratament cu IFN a inclus: examenul clinic și determinarea transaminazelor la fiecare două luni în timpul tratamentului, trimestrial în primii doi ani de urmărire, semestrial până la 5 ani și apoi anual peste acest interval de timp; monitorizarea markerilor virali: AgHBe, Ac anti-Hbe, AgHBs, Ac anti-HBs, la sfârșitul tratamentului și ulterior semestrial.

Răspunsul la tratamentul cu interferon a fost apreciat, conform recomandărilor actuale din literatura de specialitate ca : răspuns biochimic, răspuns serologic, răspuns combinat (biochimic + serologic) și răspuns complet, la terminarea tratamentului și răspuns susținut la 6 luni și respectiv 12 luni de la încheierea acestuia. În absența disponibilității de a determina AND VHB, în acea perioadă, nu am putut evalua răspunsul virusologic. Încadrarea s-a făcut pe baza evoluției nivelului transaminazelor serice (în principal al transaminazei glutamic-piruvică (TGP) considerat parametrul biochimic cel mai fidel, VN= 40 ui/l), și a prezenței sau absenței seroconversiei în sistemele “e” (clearance-ul AgHBe și apariția Ac anti Hbe) și “s” (clearance-ul AgHBs și apariția Ac anti HBs) (tabel I).

Monitorizarea efectelor secundare ale tratamentului cu interferon s-a realizat pe baza examenului clinic și a evaluării bioumorale.

Analiza statistică s-a realizat utilizând testul ANOVA, χ^2 și Fisher.

Tabel I.

Tipurile de răspuns terapeutic la pacienții cu hepatită cronică virală B(1,7,10)

Tipul de răspuns	Caracteristici	Din punct de vedere cronologic
Răspuns biochimic	Normalizarea nivelului seric al transaminazelor	- <i>inițial</i> (obținut în timpul tratamentului) - <i>la sfârșitul tratamentului</i> (în momentul opririi tratamentului) - <i>susținut</i> (la 6-12 luni după oprirea tratamentului)
Răspuns serologic	Pierderea AgHBe și apariția Ac anti Hbe	
Răspuns virusologic	Reducerea nivelului seric al ADN VHB sub 10^5 copii /ml (ideal nedetectabil prin metode PCR)	
Răspuns combinat biochimic, serologic și virusologic	Normalizarea nivelului seric al transaminazelor, reducerea nivelului seric al ADN sub 10^5 copii /ml , pierderea AgHBe și apariția Ac anti HBe	
Răspuns complet	Pierderea AgHBs și apariția Ac anti HBs	

Rezultate

Grupul de studiu pentru tratament cu Interferon (Lot A) a fost reprezentat de 50 de pacienți cu diagnosticul de hepatită cronică virală B Ag Hbe pozitivă.

Structura lotului A în funcție de gradul leziunilor necroinflamatorii a fost următoarea:

sublot A 1 = 15 pacienți cu hepatită cronică minimală

sublot A2 = 15 pacienți cu hepatită cronică ușoară ;

sublot A3 = 20 pacienți cu hepatită cronică moderată ;

Cele trei subloturi prezentate sunt comparabile din punct de vedere al vârstei pacienților la diagnostic și la momentul debutului terapiei, intervalului de la diagnostic la inițierea terapiei, duratei de supraveghere precum și a valorii medii a TGP la inițierea tratamentului.

Repartiția pe sexe și caracteristicile celor trei subloturi sunt prezentate în tabelele numărul II și III.

Tabel II.

Repartiția pe sexe în cadrul lotului total și a celor două subloturi.

	Număr (n)				Procent (%)			
	lot A	sublot A1	sublot A2	sublot A3	lot A	sublot A1	sublot A2	sublot A3
Băieți (M)	37	11	13	13	74	73,33	86,66	65
Fete (F)	13	4	2	7	26	26,66	13,33	35
Raport M/F	2,84	2,75	6,5	1,85				

Tabel nr III.

Caracteristicile lotului total și a subloturilor prezentate.

Caracteristici	X+/-DS	lotA	sublot A1	sublot A2	Sublot A3
	Limite (ani)				
Vârsta actuală (ani)	X+/-DS	17,44+/-3,37	16,76+/-3,12	18,33+/-3,41	17,28+/-3,54
	Limite (ani)	11-24,75	12,33-24,75	12,33 – 27,58	11-23,25
Vârsta la diagnostic (ani)	X+/-DS	7,02+/-3,46	5,89+/-2,29	8,43+/-3,48	6,82+/-3,94
	Limite (ani)	1-15,66	1,25 -10,66	2 – 13	1-15,66
Vârsta la inițierea terapiei (ani)	X+/-DS	9,6+/-3,39	8,82+/-3,18	10,36+/-3,43	9,62+/-3,54
	Limite (ani)	4 -17,83	4 – 16,5	5,58 – 17,83	4-15,83
Intervalul (ani) de la diagnostic la inițierea terapiei cu IFN	X+/-DS	2,66+/-2,99	2,96+/-3,30	2,05+/-2,08	2,89+/-3,37
	Limite (ani)	0,6-12	0,6 – 11,5	0,6 – 7	0,6-12
Durata supraviețuirii (ani)	X+/-DS	7,03+/-3,6	7,92+/-3,18	6,82+/-3,54	6,5+/-3,98
	Limite (ani)	1,6-14,91	3 – 14,33	2,08-14,91	1,6-14,16

Vârsta la diagnostic: ANOVA (A1, A2, A3) , $p=0,1262$ ($>0,05$) ;Vârsta la inițierea terapiei: ANOVA (A1, A2, A3), $p=0,4693$ ($>0,05$);Durata supraviețuirii: ANOVA (A1, A2, A3) , $p=0,4920$ ($>0,05$);Intervalul diagnostic- debut IFN: ANOVA (A1, A2, A3) , $p=0,6469$ ($>0,05$)

Seroconversia în sistemul „e” s-a obținut pe perioada urmăririi la 34 pacienți reprezentând 68% din lot după cum urmează: în timpul tratamentului (2-4 luni) la 9 pacienți (18%); la sfârșitul tratamentului la 11 pacienți (22%); în primele 6 luni posttratament la 5 pacienți (10%); în următoarele 6 luni posttratament la 4 pacienți (8%); la 2 ani posttratament la 3 pacienți (6%) și la 4 ani de la terminarea tratamentului la 2 pacienți (4%). Grupul celor 34 de pacienți a inclus 25 de băieți și 9 fete (Fisher $M, F=0,60$, $p>0,05$).

La 2 pacienți (5,88% dintre pacienții responderi) s-a produs negativarea Ag Hbe la sfârșitul tratamentului dar s-a înregistrat repositivarea lui la 11 luni și respectiv 21 luni posttratament.

Evoluția nivelului seric al TGP pe parcursul tratamentului și postterapeutic este prezentată în figura nr. 1.

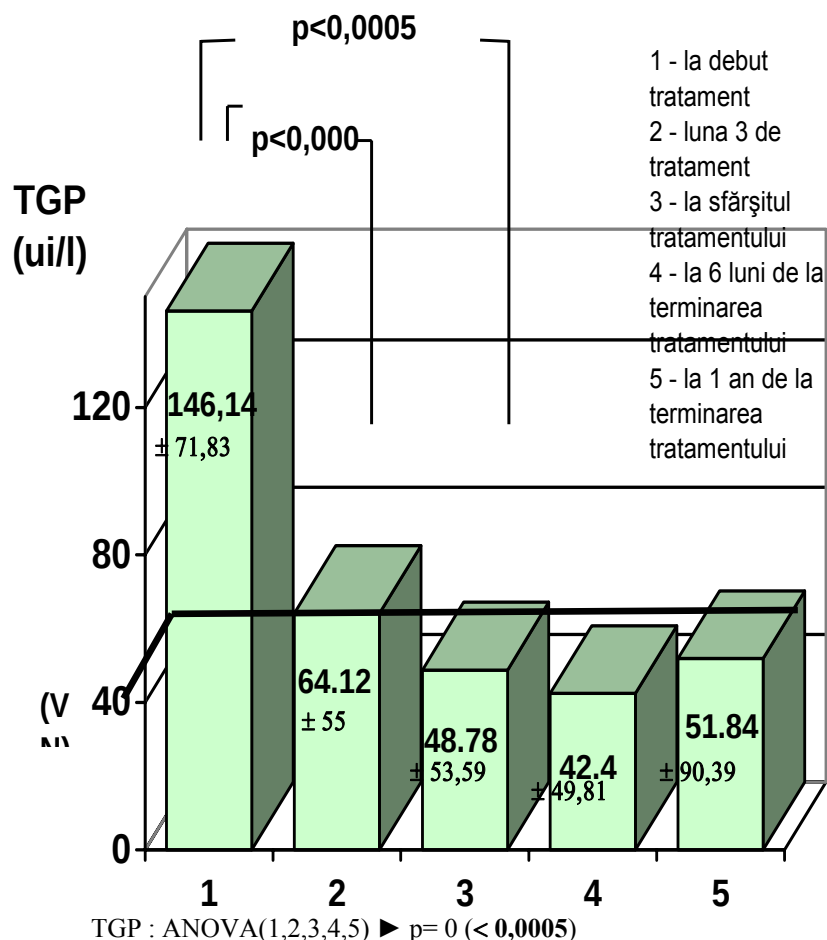


Fig.. 1 Valorile medii ale transaminazelor în timpul tratamentului și posttratament
Modificările suferite de nivelul TGP în funcție de gradul leziunilor necroinflamatorii sunt prezentate în tabelul nr. IV.

Tabel IV .

Valorile medii ale TGP în funcție de gradul leziunilor necroinflamatorii.

	TGP (ui/l) X +/- DS				
	La inițierea terapiei (1)	La 3 luni de tratament (2)	Sfârșitul terapiei (3)	6 luni Posttratament (4)	12 luni Posttratament (5)
Sublot A1	144,8+/-48,16	57,06+/-34,27	42,8+/-27,7	30,53+/-13,38	45,2+/-43,27
Sublot A2	146,66+/-64,99	66,93+/-60,14	44,93+/-60,02	28,86+/-17,84	21,73+/-13,13
Sublot A3	146 +/- 92,09	67,3 +/- 64,92	57,5 +/- 65,03	61,45 +/- 73,43	79,4 +/- 134,21
lot A	146,14+/-71,83	64,12+/-55	48,78+/-53,59	42,4+/-49,81	51,84+/-90,39

TGP (1) : ANOVA (A1,A2,A3) ► $p = 0,9964 (> 0,05)$; TGP(2) : ANOVA (A1,A2,A3) ► $p = 0,8438 (> 0,05)$;

TGP (3): ANOVA (A1,A2,A3) ► $p = 0,6887 (> 0,05)$; TGP (4): ANOVA (A1,A2,A3) ► $p = 0,0848 (> 0,05)$;

TGP (5): ANOVA (A1,A2,A3) ► $p = 0,1660 (> 0,05)$; TGP (A1) : ANOVA (1,2,3,4,5) ► $p = 0 (< 0,0005)$;

TGP (A2) : ANOVA (1,2,3,4,5) ► $p = 0 (< 0,0005)$; TGP (A3) : ANOVA (1,2,3,4,5) ► $p = 0,0126 (< 0,05)$;

TGP(A) : ANOVA(1,2,3,4,5) ► $p = 0 (< 0,0005)$

Răspunsul terapeutic global și în funcție de gradul leziunilor necroinflamatorii este prezentat în tabelul următor.

Tabel V.

Răspunsul terapeutic global și în funcție de gradul leziunilor necroinflamatorii

Tipul de răspuns	Momentul evaluării	n	Lot A	sublot A1	sublot A2	sublot A3	Chi2/Fisher (A1,A2) P	Chi2/Fisher (A1,A3) p	Chi2/Fisher (A2,A3) p
Răspuns biocimic	Sfârșitul tratamentului	n	30	8	10	12	Chi2=0,56 p > 0,05	Chi2=0,16 p > 0,05	Chi2=0,16 p > 0,05
		%	60,0	53,33	66,66	60,00			
	6 luni posttratament	n	38	13	12	13	Fisher p > 0,05	Fisher p > 0,05	Fisher p > 0,05
		%	76,00	86,66	80,00	65,00			
	12 luni posttratament	n	39	11	14	14	Fisher p > 0,05	Fisher p > 0,05	Fisher p > 0,05
		%	78,0	73,33	93,33	70,00			
Răspuns serologic	Sfârșitul tratamentului	n	20	6	9	5	Chi2=1,20 p > 0,05	Fisher p > 0,05	Chi2=4,38 p < 0,05
		%	40,00	40,00	60,00	25,00			
	6 luni posttratament	n	25	8	9	8	Chi2=0,14 p > 0,05	Chi2=0,61 p > 0,05	Chi2=1,37 p > 0,05
		%	50	53,33	60,00	40,00			
	12 luni posttratament	n	28	9	11	8	Chi2=0,60 p > 0,05	Chi2=1,37 p > 0,05	Chi2=3,84 p > 0,05
		%	56	60,00	73,33	40,00			
Răspuns combinat Sero logic + biocimic	Sfârșitul tratamentului	n	18	4	9	5	Chi2=3,39 p > 0,05	Fisher p > 0,05	Chi2=4,38 p < 0,05
		%	36	26,66	60,00	25,55			
	6 luni posttratament	n	25	8	9	8	Chi2=0,14 p > 0,05	Chi2=0,61 p > 0,05	Chi2=1,37 p > 0,05
		%	50	53,33	60,00	40,00			
	12 luni posttratament	n	27	8	11	8	Chi2=1,29 p > 0,05	Chi2=0,61 p > 0,05	Chi2=3,84 p > 0,05
		%	54	53,33	73,33	40,00			
Răspuns complet		n	0	0	0	0			
		%	0	0	0	0			

Toți pacienții care au prezentat seroconversie „e” susținută și 11 pacienți nonresponderi (persistența AgHBe), la momentul studiului prezentau nivel seric normal al transaminazelor serice.

Alți 8 pacienți din grupul nonresponderilor au prezentat asociat și hepatocitoliză persistentă și au beneficiat de o nouă cură de interferon (timp de 4-6 luni, cu doza amintită mai sus) la un interval mediu de 2,04+/-1,19 ani (limite 1 an - 4 ani și 9 luni); 3 dintre acești pacienți au prezentat seroconversie “e” și normalizarea transaminazelor la intervale de 4 luni, 6 luni și respective 9 luni de la terminarea celei de a doua cure de interferon; 1 pacient a prezentat seroconversie “e” tranzitorie (seroconversie “e” la 15 luni de la terminarea celei de a doua cure de interferon și reapariția AgHBe după 1 an de la seroconversie).

Nici un pacient din lot nu a prezentat seroconversie „s” pe durata supravegherii.

Tratamentul a fost bine tolerat, neînregistrându-se nici un efect secundar major al terapiei, cu excepția unui sindrom influenza-like (febră, +/- cefalee, mialgii, dispepsie) prezent la 23 din cei 50 pacienți (reprezentând 46 % dintre pacienți) la primele 1-3 doze de interferon și care a răspuns rapid favorabil la tratament simptomatic.

Discuții

Repartiția pe sexe în cadrul lotului studiat a evidențiat o predominanță a sexului masculin (74 %) față de sexul feminin (26%) cu un raport între sexe M/F=2,84 / 1 (tabel II), datele fiind coconcordante cu cele din literatură (11).

Se remarcă un interval mare: 2,66+/-2,99 ani (0,5-12 ani) între momentul stabilirii diagnosticului (la vârsta de 7,02+/-3,46 ani) și debutul terapiei (tabel III). Durata de monitorizare a pacienților a fost suficient de mare (7,03+/-3,6 ani) pentru a permite o analiză pertinentă a modalităților evolutive (tabel III).

Analiza individuală a nivelului seric al TGP a evidențiat valori înalte la debutul terapiei, media aritmetică depășind de trei ori valoarea normală. În evoluție s-a evidențiat o scădere semnificativă statistic după 3 luni de tratament, nivelul mediu al TGP fiind foarte aproape de limita superioară a normalului la sfârșitul celor 6 luni de tratament și, menținându-se aproximativ la același nivel și postterapeutic la 6 luni respectiv 1 an de la terminarea acestuia (figura 1, tabel IV). Analiza statistică în cadrul fiecărui lot a evidențiat un model asemănător de evoluție a nivelului TGP fără să existe diferențe semnificative statistic în funcție de gradul leziunilor necroinflamatorii (tabel IV).

Toți pacienții care au prezentat seroconversie „e” susținută și 11 pacienți nonresponderi, la momentul studiului prezentau nivel seric normal al transaminazelor serice.

Date din literatură consemnează seroconversia spontană AgHBe/ Ac anti Hbe ca fiind direct proporțională cu durata de evoluție a bolii, rata anuală a seroconversiei AgHBe/ Ac anti Hbe fiind de 4-5% la copiii peste 3 ani și mai puțin de 2% la copiii până la 3 ani (11); se raportează procente între 8% și 83,8%, înregistrate după perioade variabile de timp cu limite de la 1 an - la 20 ani (12-20). Comparativ cu seroconversia spontană, studiile din literatură evidențiază un răspuns terapeutic extrem de variabil la interferon, seroconversia „e” fiind consemnată cu o frecvență între 15% și 77,2%: 15% - 56% la terminarea tratamentului (14; 17; 21); 31,77% - 46,7% la 1 an de la terminarea tratamentului (14; 15; 22), 66,66 % la 18 luni de la terminarea tratamentului (16) și respectiv 77,2% pe o durată de urmărire de 6,6+/-3 ani (18).

Aceste rezultate pot fi explicate pe baza unor diferențe considerabile între loturile studiate privind numărul de pacienți, aria geografică, durata infecției VHB, severitatea leziunilor necroinflamatorii și a markerilor de hepatocitoliză și terapia aplicată (doza/doză, durata tratamentului, monoterapie cu interferon sau asocieri terapeutice).

În studiul de față seroconversia AgHBe/ Ac anti Hbe s-a înregistrat pe perioada supravegherii (7,03+/-3,6 ani) la un procent de 68% și cu precădere în timpul tratamentului și primul an de la terminarea acestuia (40% la terminarea tratamentului, 18% în primul an posttratament și 10% în următorii 3 ani de supraveghere). Incidența înaltă a seroconversiei AgHBe/ Ac anti Hbe înregistrată ar putea fi explicată prin nivelul crescut al transaminazelor la debutul terapiei (valoarea medie aritmetică fiind peste 3 ori valoarea normală) și prin faptul că nici unul din pacienți nu a urmat anterior terapie glucocorticoidă.

Reactivarea s-a produs la 2 pacienți reprezentând 5,88% din cazurile care au prezentat seroconversie „e”, la 6 respectiv 21 luni de la terminarea tratamentului procent mai mic decât alte rezultate consemnate în literatură (10-15%) (1; 9; 18; 22).

Datele din literatură indică sexul feminin ca și factor predictiv pentru un răspuns bun la terapia cu interferon (21; 23). În studiul prezent seroconversia „e” s-a produs mai frecvent la băieți decât la fete dar diferențele nu au fost semnificative statistic (Fisher M, F= 0,60; p > 0,05).

Seroconversia în sistemul „s” nu s-a înregistrat la nici un caz. Acest rezultat este comparabil cu datele raportate pentru seroconversia spontană AgHBs/ Ac anti HBs: prezentă la un procent de 0-6% dintre pacienți pe o perioadă medie de 13 ani (14; 15; 17; 19; 20), cu o rată anuală foarte scăzută (0,56%) (11), dar și cu alte rezultate obținute,

după tratament cu interferon, citate în literatura de specialitate : seroconversie în sistemul „s” prezentă la 0-4% dintre pacienți (cu o medie de 1,1%) la sfârșitul tratamentului într-o metaanaliză realizată de Vajro și colaboratorii (13), la 1,75% dintre pacienți la 17 luni postterapeutic (18) și la 3,75% dintre pacienți la 5 ani postterapeutic (14) . Există însă și autori care menționează pentru seroconversia „s” procente mai mari: 7,25% - 20% la 1 an posttratament (15; 21; 24), 42,85% la 14 luni posttratament (25), 8,9% la 7 ani posttratament (26).

Răspunsul terapeutic al celor 50 pacienți a fost caracterizat ca și răspuns biochimic, serologic, combinat și complet (tabel V). Se observă absența răspunsului complet dar prezența unui răspuns combinat (biochimic + serologic) la un procent de pacienți care crește în timp: 36% la terminarea tratamentului, 50% la 6 luni respectiv 56% la 1 an de la terminarea tratamentului, datele fiind comparabile cu alte rezultate din literatură, care arată: răspuns combinat biochimic și serologic la terminarea unei cure de 4 - 6 luni de interferon la 14,3% - 78,57% din pacienți (14;15; 25;27); răspuns combinat susținut la 6 luni de la terminarea tratamentului la 26%- 45,5% dintre pacienți (18; 21) ; răspuns combinat susținut la 1 an de la terminarea terapiei la 28,2% - 69% dintre pacienți (14; 21; 22;24; 27- 30).

Contrar altor opinii (2; 6; 7; 13) care susțin eficiența limitată a tratamentului cu interferon la subiecții fără inflamație sau cu necroinflamație ușoară, nu am găsit diferențe semnificative statistic în ceea ce privește răspunsul terapeutic între loturile cu hepatită cronică B cu leziuni histologice minime sau ușoare și lotul de pacienți cu leziuni moderate (tabel V) . Aceste rezultate s-ar putea explica prin nivelul crescut al transaminazelor la debutul terapiei, comparabile pentru cele trei loturi, media aritmetică depășind de 3x valoarea normală.

În concordanță cu datele din literatură (1; 6; 14; 31), interferonul a fost foarte bine tolerat. Nu s-a înregistrat nici un efect secundar major al terapiei, cu excepția unui sindrom influenza-like prezent la 43,39% dintre pacienți la primele 1-3 doze de interferon și care a cedat rapid la un tratament simptomatic.

Rezultatele obținute în studiul nostru arată că eradicarea infecției cu VHB (obiectivată prin seroconversia în sistemul ”s”) este nesemnificativă, dar suprimarea replicării virale (relevată de seroconversia în sistemul ”e”) și deci sistarea progresiunii leziunilor hepatice se obține într-un procent important de cazuri tratate cu interferon, argumentând pentru eficiența acestui tratament la copiii cu hepatită cronică virală B.

Concluzii

Seroconversia în sistemul “e” s-a înregistrat într-un procent ridicat de cazuri (68%), cu precădere în timpul tratamentului (40%) și în primul an de urmărire de la terminarea acestuia (18%).

Reactivarea s-a produs într-un procent mic de cazuri (5,88%) în primii doi ani de la terminarea tratamentului.

Seroconversia în sistemul „s” nu s-a înregistrat la nici un caz în lotul studiat .

Răspunsul terapeutic al celor 50 de pacienți a fost caracterizat ca și răspuns biochimic, serologic, combinat și complet : la terminarea tratamentului, la 6 luni și respectiv 12 luni de la terminarea acestuia. Răspunsul combinat a fost prezent la 36%, 50% și respectiv 56% dintre pacienți în cele trei momente menționate. Nu au existat diferențe semnificative ale răspunsul terapeutic în funcție de gradul leziunilor necroinflamatorii.

Tratamentul cu interferon a fost bine tolerat, nu s-a înregistrat nici un efect secundar major al terapiei cu excepția unui sindrom influenza-like prezent la 46% dintre pacienți la primele 1-3 doze de interferon.

Bibliografie

1. LOK AS, HEATHCOTE EJ, HOOFNAGLE JH. Management of Hepatitis B: 2000 – Summary of a Workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828-1853;
2. MARCELLIN P. L'hepatite B: nouveaux traitements et nouveaux concepts. *Hepato-Gastro* n° special, vol.7, 2000: 4-9
3. ISHAK K, DESMET VJ, MACSWEEN M, SCHEUER PJ. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. of Hepatology*.1995, 22:696-9;
4. OPROIU AL; IONIȚĂ A, PASCU O, GRIGORESCU M, CHIRA C. Indicațiile, contraindicațiile și monitorizarea tratamentului antiviral în hepatitele cronice . Consfătuirea de Consens Național, Tg Mureș, România, 6-7 iunie 1997. *Rom J Gastroenterol* 1998;7:14-21.;
5. GRIGORESCU M, PASCU O, STRĂIN R , GEORGESCU M, VOINEA FL, VOIOSU R, DEAC M, BRATU A, IONIȚĂ A . Hepatitele cronice virale – recomandări terapeutice. *Rom J Gastroenterol* 1999; 8:295-300;
6. JARA P, BORTOLOTTI F. Interferon alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:163-170
7. LOK A.S.F, MCMAHON B.J. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*,2004, march ;
8. CONJEEVARAM H.S, LOK A.S.F. Management of chronic hepatitis B. *J. of Hepatology* 2003;38: suppl 590;
9. BRODERICK AM, JONAS MM. Management of hepatitis B in children. *Clin Liver Dis* 2004;8: 387-401;
10. ESTEBAN R. Management of chronic hepatitis B : an overview . seminars in *Liver Disease* 2002; 22(suppl 1):1-6;
11. CHANG M-H. Natural history of hepatitis B virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:E16-E19
12. BORTOLOTTI F, CADROBBI P, CRIVELLARO C . Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology*, 1990 Sep;99(3):805-10;
13. VAJRO P, MIGLIARO F, FONTANELLA A, ORSO G. Interferon: a meta-analysis of published studies in pediatric chronic hepatitis B. *Acta Gastroenterol Belg.* 1998 Apr-Jun;61(2):219-23
14. BORTOLOTTI F, JARA P, BARBERA C, GREGORIO GV, VEGNENTE A, ZANCAN L, HIERRO L, CRIVELLARO C, VERGANI GM, IORIO R, PACE M, CON P, GATTA A. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000 May, 46(5):715-8
15. MIU N, BURAC L, GHEBAN D , FLORESCU P, VARGA E, JEBELEANU L, RĂDĂȘANU P. Evaluation of interferon and hepatitis B vaccine-therapy in chronic hepatitis B in children. *Rom J Gastroenterol* 1999; 8:3-7;
16. GRIGORESCU-SIDO P, CREȚ V, MANASIA R, LAZĂR C, JEBELEANU L, MOLNAR G.B, BUCERZAN , BADIU R:. Tratamentul cu interferon în hepatita cronică B la copil. *Noutatea Pediatrică Prahoveană* 1999; II, 1(3):17-21;
17. GRIGORESCU-SIDO P, MANASIA R, LAZĂR C, CREȚ V, FLORESCU P, MOLNAR G.B, JEBELEANU L, BADIU R. .Tratamentul cu interferon în infecția cronică cu virus hepatitic B. *Revista Română de Pediatrie* 1997; XLVI, 4:459-63;
18. GRIGORESCU-SIDO P, LAZĂR C, MANASIA R , MIREȘTEAN Ș, CREȚ V, SKORKA C, GRIGORESCU-SIDO A. Results of interferon treatment in children with chronic hepatitis B. *Rom J Gastroenterol*, Dec. 2002 vol.11 no.4, 285-290.
19. MARX G, MARTIN SR, CHICOINE JF, ALVAREZ F. Long-term follow-up of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins. *J Infect Dis.*2002; 186(3):295-301 (ISSN:0022-1899;

20. BARTOLOTTI F, JARA P, CRIVELLARO C, HIERRO L, CADROBBI P, FRAUCA E, CAMARENA C, DE LA VEGA A, DIAZ C, DE MOLINER L, NOVENTA F. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol.* 1998 Aug;29(2):184-90.
21. SOKAL M.E, CONJEEVARAM H.S, ROBERTS E.A, ALVAREZ F, BERN EM, GOYENS P, ROSENTHAL P, LASCHAUX A, SHELTON M, SARLES J, HOOFNAGLE J. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988-995.;
22. VAN ZONNEVELD M, HONKOOP P, HANSEN BE, NIESTERS HG, MURAD SD, DE MAN RA, SCHALM SW, JANSSEN HL. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2004 mar;39(3):804-10.
23. COMANOR L, MINOR J, CONJEEVARAM HS, ROBERTS EA, ALVAREZ F, BERN EM, GOYENS P, ROSENTHAL P, LACHAUX A, SHELTON M, SARLES J, SOKAL EM. Statistical models for predicting response to interferon alpha and spontaneous seroconversion in children with chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 2000; 1:144-52.
24. MORARU E. Tratamentul hepatitei cronice în: *Hepatita cronică la copil*. Editura Polirom, 1999; 402-468;
25. CULLU F, TUMAY GT, KUTLU T, ERKAN T, OZBAY G, BADUR S. Treatment of chronic viral hepatitis B in children with moderate doses of alpha interferon. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 Jan;19(1):53-7
26. VO THI DIEM H, BOURGOIS A, BONTEMS P, GOYENS P, BUTS JP, NACKERS F, TONGLET R, SOKAL EM. Chronic hepatitis B infection: long term comparison of children receiving interferon alpha and untreated controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005;40(2):141-5
27. CASTANEDA C, GARCIA E, GRA B, NODARSE-CUNI H, GARCIA W, ANDRADE M, MARTINEZ G, TRUJILLO M, SOTO G, AMOROTO M, VIADA C, LOPEZ-SAURA P. Interferon alfa 2b treatment decreases histological activity in children with chronic hepatitis B. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2002 May;32(1):35-42
28. DIKICI B, OZGENC F, KALAYCI AG, TARGAN S, OZKAN T, SELIMOGLU A, DOGANCI T, KANSU A, TOSUN S, ARSLAN N, KASIRGA E, BOSNAK M, HASPOLAT K, BUYUKGEBIZ B, AYDOGDU S, GIRGIN N, YAGCI RV. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Feb;19(2):127-33
29. CASTANEDA GUILLOT C, ESCOBAR CAPOTE MD, GARCIA BACALLAO E, BORBOLLA BOUSQUETS E. Long term study of the treatment with recombinant alfa 2b interferon in chronic active hepatitis due to B virus in children and adolescents. *GEN.* 1994 Oct-Dec;48(4):219-25
30. FUJISAWA T, KOMATSU H, INUI A, SOGO T, MIYAGAWA Y, FUJITSUKA S, SEKINE I, KOSUGI T, INUI M. Long-term outcome of chronic hepatitis B in adolescents or young adults in follow-up from childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000 Feb;30(2):201-6
31. IORIO R, PENSATI P, BOTTA S, MOSCHELLA S, IMPAGLIAZZO N, VAJRO P, VEGNENTE A. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Oct; 16(10):984-90

Outcome of chronic viral b hepatitis in children on interferon treatment

CRISTINA SKORKA, PAULA GRIGORESCU-SIDO, RODICA MANASIA, C. LAZĂR, MIRELA CRIȘAN

Abstract

Authors report outcome on interferon therapy in a group of 50 children with chronic viral B hepatitis. Treatment was carried out with $\alpha - 2b$ IFN – INTRON or with $\alpha - 2a$ IFN – ROFERON in a dose of 3 million U/m²/dose, administered by S.C. injections 3 times/week over a period of 4 – 6 months. Patients' enrollment for interferon treatment was in accordance with literature data: aminotransferase levels at least double than normal; diagnosis of chronic hepatitis sustained by necroinflammatory and fibrotic lesions; positive AgHBe as a viral replication marker (at the time of first assessment of the patients VHB DNA measurement was not available). Therapeutic response of the 50 patients was characterized as: biochemical response, serological response, combined (biochemical and serological) response and complete: at the end of treatment, and after 6 months and 12 months, respectively. Negative AgHBe/positive HBe antibodies seroconversion was achieved in a high percentage of cases (68%), being mostly recorded during treatment (40%) and in the first year of follow up after treatment was ended (18%). Negative AgHBs/positive HBs antibodies seroconversion was not recorded in any of study group members. Combined response (biochemical and serological) was found in 36%, 50% and 56% of the patients in the three moments of assessment mentioned above. No statistically significant differences between therapeutic responses were revealed, accordingly to severity of necroinflammatory lesions.

Key words: chronic viral B hepatitis, interferon, child

VARIAȚIILE STRESULUI OXIDATIV TOTAL ȘI A SUPEROXID DISMUTAZEI ÎN CURSUL FIZIOTERAPIEI LA PACIENȚII CU ARTROZĂ PRIMARĂ

L. IRSAY, MONICA POP, L. POP, RODICA UNGUR, I. ONAC

Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” – Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere: artrozele sunt boli cronice care cauzează disabilități majore. De aceea orice cercetare care duce la o mai bună înțelegere a patogenezei va fi și un pas spre perfecționarea arsenalului terapeutic. Pe de altă parte există argumente suficiente pentru rolul nociv al stresului oxidativ în patogeneza artrozelor, dar efectele fizioterapiei sub aspect oxidant/antioxidant au fost prea puțin studiate.

Material și metodă: pe un lot de studiu ($n=19$) și un lot martor ($n=19$) am studiat variațiile stressului oxidativ, exprimat prin stresul oxidativ total (SOT) și superoxid dismutază (SOD), la aplicarea a 10 ședințe zilnice de fizioterapie (determinarea markerilor s-a efectuat în prima și ultima zi de tratament). Toți pacienții au prezentat artroză primară cu diferite localizări. Nu au fost incluși pacienți cu afecțiuni sau cu tratamente care pot crește semnificativ nivelul de stres oxidativ (afecțiuni inflamatorii, tratament cu antiinflamatorii). Pacienții din lotul de studiu au primit pe toată durata fizioterapiei 100 mg de vitamina E. Atât SOT cât și SOD au fost determinate prin metoda ELISA.

Rezultate: pentru variațiile SOT ($\mu\text{mol/l}$) la lotul de studiu am semnalat o scădere de $84,16 \pm 58,39$, iar pentru lotul martor $1,99 \pm 88,94$, variație nesemnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,140254$). La lotul de studiu SOD (U/gHb) a prezentat o scădere medie de $64,42 \pm 55,81$, iar pentru lotul martor s-a înregistrat, o creștere foarte mică de $0,105 \pm 53,045$, nici în acest caz variațiile nefiind semnificative ($p=0,109224$).

Concluzii: în cursul fizioterapiei la pacienții cu artroză primară nu s-au semnalat variații semnificative al nivelurilor de SOT și SOD. În cursul tratamentului, doza de 100 mg de vitamina E nu intervine semnificativ în modificarea nivelurilor pentru acești markeri.

Cuvinte cheie: artroză, fizioterapie, stres oxidativ

Introducere

Stresul oxidativ duce la creșterea riscului instalării artrozei, respectiv la agravare în cazul existenței bolii, dar mecanismul precis este încă neclar. ^(1,2,3,4,5,6)

Matrixul cartilajului articular cunoaște o schimbare substanțială din punct de vedere structural, molecular precum și modificări mecanice odată cu înaintarea în vârstă. Astfel se produc modificări de fibrilare, alterarea structurală și compozițională a proteoglicanilor, scăderea rezistenței fibrelor elastice. Deteriorarea funcției condrocitare însoțesc aceste modificări din matricea extracelulară. ⁽⁷⁾

În ultimii ani tot mai mulți cercetători susțin că îmbătrânirea cartilajului și senescența condrocitară joacă un rol important în patogeneza și instalarea artrozei.

Studiile arată că senescența condrocitară contribuie la degenerarea cartilajului prin scăderea abilității condrocitelor de a menține și repara cartilajul articular. Activitatea mitotică și sinteză a condrocitelor scade odată cu înaintarea în vârstă. De asemenea, condrocitele umane vor răspunde tot mai puțin la stimuli anabolici mecanici și la factorii de creștere cum ar fi factorul de creștere insulin-like. Aceste rezultate susțin conceptul de senescență condrocitară și sunt procese care pot fi implicate în progresia degenerării cartilaginoase.⁸

Stresul mecanic și chimic sunt considerate factori care induc creșterea producției de radicali liberi, iar ca o consecință a acestora apare distrucția oxidativă tisulară. Distrucția oxidativă poate iniția apoptoza, dar poate duce și la stoparea ireversibilă a creșterii. Mai mult, s-a demonstrat că radicalii liberi ai oxigenului (O₂- și peroxinitritul) pot leza direct secvențele de guanină din ADN, indicând faptul că stresul oxidativ duce în mod direct la eroziuni ale telomerului indiferent de ciclul celular de diviziune.⁸

Având în vedere că studierea nivelului oxidativ al lichidului sinovial sau al cartilajului la oameni implică intervenții mai agresive, acest fenomen s-a studiat mai mult la animale de laborator, unde s-a demonstrat intervenția stresului oxidativ în inițierea, întreținerea și progresia boli artrozice.⁹

În prezent se crede că stresul oxidativ, dar și capacitatea antioxidantă sunt factori importanți care de fapt controlează lungimea telomerelor.⁸ Astfel se consideră că stresul oxidativ poate induce instabilitatea telomerilor condrocitelor fără posibilitatea de diviziune celulară în cartilajul articular, ducând la senescență condrocitară. Alte studii arată că stresul oxidativ la nivelul cartilajului, osului subcondral și osului trabecular subiacent, cuantificat prin nivelul nitriților și nitrozinului, are rol în progresia bolii la toate cele trei nivele studiate, deci nu numai la nivelul cartilajului, cum s-a crezut inițial.¹⁰

Există date exacte despre motivele scăderii sintezei collagenului, care a fost strâns corelată cu stresul oxidativ.¹¹

În tratamentul artrozelor este important ca unul din obiectivele tratamentului să fie neutralizarea agenților stresului oxidativ, care se formează intraarticular și mai ales la nivelul cartilajului.

Fizioterapia reprezintă practic o excitoterapie, adică aplicarea de stimul preponderent mecanici sau electrici, și este o modalitate eficientă de tratament la pacienții cu artroză. Efectele locale sunt mai ușor evidențiabile și controlabile, dar cele generale mai puțin. Ipoteza prezentei cercetări pornește de la ideea că fizioterapia reprezintă de fapt un stimul care pe plan biochimic se manifestă și prin creșterea nivelului oxidativ.

Material și metodă

Recrutarea pacienților a început în luna mai 2006 și s-a încheiat în luna iunie a aceluiași an, incluzând pacienți internați pe secția de Medicină Fizică-Recuperare din Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca. Toți pacienții au avut diagnosticul de artroză primară cu diferite localizări, respectiv membre inferioare (gonartroză, coxartroză), coloană vertebrală, conform criteriilor ACR (American College of Rheumatology – Colegiul American de Reumatologie, 1987).

Nu au fost incluși în studiu pacienții cu artroze secundare, boli inflamatorii cu orice localizare, diabet zaharat, cu afecțiuni severe organice și/sau psihice. De asemenea nu s-a permis schimbarea tratamentului medicamentos pe parcursul studiului. Nu s-a admis administrarea de antiinflamatoare steroidiene sau non-steroidiene pe tot parcursul studiului.

S-au realizat două loturi (studiu și martor) ambele formate din câte 19 pacienți (38 în total), similare din punct de vedere al datelor demografice. Toți pacienții au fost

internați în perioada menționată pe secțiia de Medicină Fizică și Recuperare din Spitalul Clinic de Recuperare, Cluj-Napoca. Tratamentul fizicalkinetic a inclus electroterapie (de joasă, medie și înaltă frecvență, ultrasonoterapie, LASER), masaj, kinetoterapie, hidrokinetoterapie. Ședințele de kinetoterapie și de hidrokinetoterapie au fost compuse din exerciții active de mobilizare și tonizare, toate subliminale. Ședințele au fost efectuate zilnic, cu o întrerupere de două zile (sâmbătă, duminică) la mijlocul curei, în total 10 ședințe.

Pacienților din lotul de studiu li s-a administrat vitamina E (acetat de di-alfa-tocopherolum) în doză zilnică de 100 mg (1 capsulă gelatinoasă).

La pacienții din ambele loturi s-au recoltat probe de sânge pe EDTA, atât la includere, înaintea tratamentului, cât și la sfârșitul celor 10 ședințe de tratament. Determinarea s-a efectuat prin metoda ELISA.

S-a practicat determinarea superoxid dismutazei (SOD) și a stresului oxidativ total (SOT). Pentru determinarea SOD s-a utilizat kitul Ransod, fabricat de Randox Laboratories Ltd., Ardmore, Marea Britanie, fiind o metodă cantitativă de măsurare in vitro a SOD din sângele total. Valoarea normală pentru acest kit este 1102-1601 U/gHb. Rolul SOD este acela de a accelera dismutarea radicalilor toxici superoxizi produși prin procese oxidative între hidrogen peroxid și oxigen molecular. Această metodă implică intervenția xantinei și xantin-oxidazei pentru generarea radicalilor de superoxizi care reacționează cu cloridul 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazol pentru a forma formazan (de culoare roșie). Apoi, activitatea SOD este măsurată prin gradul de inhibare a acestei reacții.

Kitul folosit pentru determinarea SOT se numește OxyStat, produs de Biomedica Gruppe, Austria. Nivelul de SOT măsurat este în strânsă legătură cu procesul de oxidare al LDL în faza de propagare. Nivelu mediu normal este sub 372 $\mu\text{mol/l}$.

În ceea ce privește determinarea, s-au păstrat indicațiile producătorilor în ceea ce privește recoltarea, prepararea kiturilor și a serului, păstrarea și prelucrarea lor.

Baza de date a fost gestionată în programul Excel. Prelucrarea și analiza statistică s-a făcut prin programul SPSS. Pentru compararea variațiilor cantitative între loturi s-a utilizat T-test-ul pt grupuri independente, cu o valoare α de 0,05.

Rezultate

Cele două loturi (lotul de studiu și lotul martor) sunt comparabile din punct de vedere al caracteristicilor demografice. Astfel, lotul de studiu a cuprins 19 pacienți, cu vârsta medie de 54,63 ani (între minim 23 și maxim 70 ani), din care 6 bărbați (31,57%) și 13 femei (68,42%), în timp ce lotul martor este compus tot din 19 pacienți, cu vârstă medie de 54,68 ani (între minim 38 și maxim 74 ani), cu 6 bărbați (31,57%) și 13 femei (68,42%). Având în vedere că toți pacienții au fost internați, deci sub supraveghere medicală strictă, nu s-au înregistrat cazuri de abandon.

Rezultatele pentru cele două variabile urmărite (SOD, respectiv SOT) sunt sintetizate în tabelul de mai jos (Tabel 1):

Tabel 1. Variațiile SOD și SOT la loturile de studiu și martor.

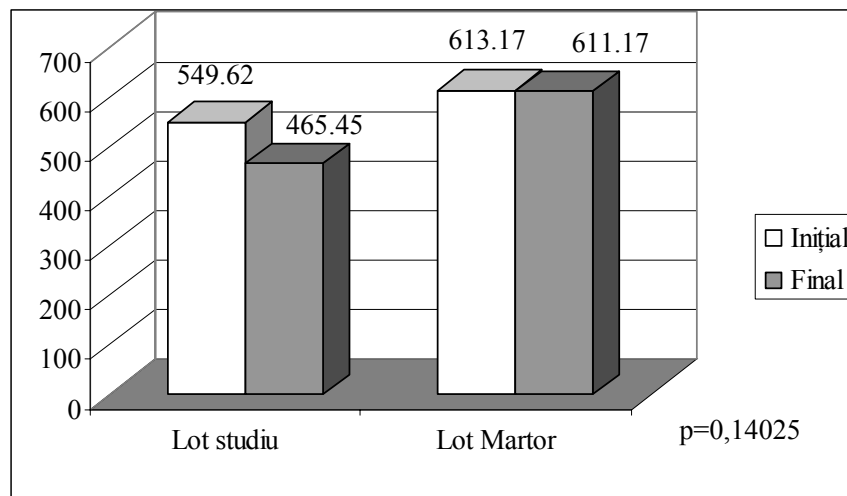
Parametru	Lot de Studiu	Lot Martor
SOT ($\mu\text{mol/l}$)		
Inițial	549,6211 $\pm$ 111,2888	613,1737 $\pm$ 102,1505
Final	465,4579 $\pm$ 116,0492	611,1789 $\pm$ 147,2224
Medie	-84,1632 $\pm$ 58,39557	-1,99474 $\pm$ 88,94903
p	0,140254	
SOD (U/gHb)		
Inițial	1263,474 $\pm$ 75,95864	1206,263 $\pm$ 73,17484
Final	1199,053 $\pm$ 75,67064	1206,368 $\pm$ 58,12261
Medie	-64,4211 $\pm$ 55,81299	0,105263 $\pm$ 53,04575
p	0,109224	

Pentru SOT putem afirma următoarele:

- la lotul de studiu a scăzut de la 549,62 la 465,45; cu 84 de $\mu\text{mol/l}$, deci cu 15,31%, cu $p=0,982728$.

- la lotul martor a scăzut de la 613,17 la 611,17; cu 1,99 $\mu\text{mol/l}$, deci cu 0,32%, cu $p=0,31179$

Deși s-a constatat o scădere mai importantă la lotul de studiu (84 de $\mu\text{mol/l}$) față de lotul martor (1,99 $\mu\text{mol/l}$), diferența nu a fost totuși semnificativă statistic, $p=0,140254$. (Grafic I)



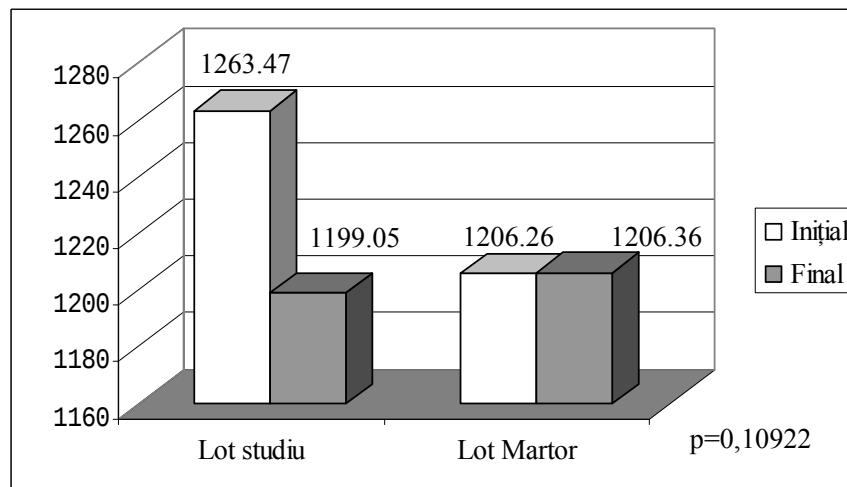
Grafic I. Variațiile SOT la lotul de studiu și martor.

Pentru SOD am găsit următoarele variații :

- la lotul de studiu a scăzut de la 1263,47 la 1199,53 ; cu 64,42 U/gHb deci cu 5,09%, cu $p=0.246673$

- la lotul martor a scăzut de la 1206,26 la 1206,36 ; cu 0,1U/gHb deci cu 0,008%, cu $p=0.998251$

Deși la lotul de studiu valoarea a scăzut cu 64,42 U/gHb, iar la lotul martor s-a înregistrat o minimă tendință la creștere (0,1 U/gHb), diferența nu a fost totuși semnificativă statistic, $p=0,109224$. (Grafic II)



Grafic II. Variațiile SOD la lotul de studiu și martor.

Nu s-a putut stabili o corelație semnificativă între vârsta pacienților și variația SOD și SOT, la nici unul dintre loturi. Pentru variația SOT la lotul de studiu $r = -0,28765$, iar la lotul martor $r = 0,427142$. Pentru variația SOD la lotul de studiu $r = -0,07343$, iar la lotul martor $r = -0,33796$.

Nici sexul pacienților nu s-a dovedit a fi un factor semnificativ în influențarea variației acestor parametri. Astfel, la compararea subgrupelor de bărbați din cele 2 loturi, pt variația SOT $p = 0,739599$, iar pentru variația SOD $p = 0,552613$. Pentru subgrupele de femei, valorile calculate pentru variația SOT $p = 0,12633$, iar pentru variația SOD $p = 0,144111$.

Concluzii, discuții

În literatura de specialitate există multe studii care arată beneficiile exercițiului fizic împotriva stresului oxidativ. Aceste efecte pozitive, bineînțeles, nu se limitează doar la capacitatea antioxidantă.^{12,13,14,15,16,17,18}

În ceea ce privește balneoterapia, de asemenea, dispunem de studii multiple, bine conduse, care susțin efectele antioxidante ale acesteia.^{19,20,21,22}

În schimb datele sunt mai sărace în privința unui program mai complex de recuperare prin mijloace fizicale. Aceasta probabil și pentru că fiecare țară, chiar și spitale, are protocoale diferite pentru diversele boli.

Am ales studiere fenomenelor de stres oxidativ în artroză pentru că reprezintă cea mai frecventă afecțiune din patologia reumatică și, în ciuda progreselor terapeutice, există încă multe arii puțin studiate sau rezolvate. Nu am putut studia separat fiecare procedură în parte din motive financiare, pe de altă parte atât pacientul, cât și tratamentul trebuie privite într-un ansamblu complex. Ar fi fost totuși interesantă studierea separat a fiecărei proceduri de electroterapie, sau masoterapei, în ceea ce privește variațiile provocate.

Din rezultatele obținute putem trage o concluzie finală: pe loturile noastre de pacienți fizioterapia nu a produs modificări semnificative ale nivelului stresului oxidativ, studiat prin SOT și SOD. De asemenea, vitamina E în doza administrată la pacienți sub tratament fizical-kinetic nu oferă scăderea nivelului SOT și SOD.

Studiul nostru are mai multe limite: dozele de vitamina E au fost mici (100mg/zi), comparativ cu alte studii unde s-a administrat în doze mai mari (800mg/zi). Nu consider necesară administrarea unei doze mai mari, având în vedere că nici la lotul martor nu s-a obținut o creștere semnificativă a valorilor SOT și SOD. Pe de altă parte în studiile viitoare, dacă se dorește scăderea mai eficientă a nivelului stresului oxidativ se va avea în vedere acest aspect. De altfel, vitamina E în reducerea apoptozei sinoviocitelor, nu și-a dovedit eficiența, chiar la doze mari.^{23,24}

Nu am observat modificări semnificative în ceea ce privește subloturile pe criterii de sex și vârstă, dar acesta se poate datora și loturilor mici de pacienți.

Cum pot afecta rezultatele acestui studiu tratamentul pacienților cu artroză? Este binecunoscut faptul că stresul oxidativ intervine în patogeneza artrozei, însă nu putem afirma același lucru și despre fizioterapie. Deci, fizioterapia poate și trebuie folosită în tratamentul artrozelor primare, fără a avea rețineri referitor la agravarea artrozei sau a altor afecțiuni pentru care stresul oxidativ reprezintă un factor de risc.

Mulțumiri Fundației Agora, pentru suportul financiar în ceea ce privește procurarea kiturilor.

Bibliografie

1. MANEESH M, JAYALEKSHMI H, SUMA T, CHATTERJEE S, CHAKRABARTI A, SINGH T A. Evidence for Oxidative Stress in Osteoarthritis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2005; 20 (1): 129-130
2. CARLO MD JR, LOESER RF. Increased oxidative stress with aging reduces chondrocyte survival: correlation with intracellular glutathione levels. *Arthritis Rheum*, 2003 Dec; 48(12):3419-30
3. KHAN F, SIDDIQUI AA. Prevalence of anti-3-nitrotyrosine antibodies in the joint synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta*, 2006; 370:100-107
4. DAI SM, SHAN ZZ, NAKAMURA H, MASUKO-HONGO K, KATO T, NISHIOKA K, YUDOH K. Catabolic stress induces features of chondrocyte senescence through overexpression of caveolin 1: possible involvement of caveolin 1-induced down-regulation of articular chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2006 Mar;54(3):818-31
5. DEL CARLO M JR, LOESER RF. Nitric oxide-mediated chondrocyte cell death requires the generation of additional reactive oxygen species. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):394-403
6. CAMPO GM, AVENOSO A, CAMPO S, D'ASCOLA A, FERLAZZO AM, SAMA D, CALATRONI A. Purified human chondroitin-4-sulfate reduced MMP/TIMP imbalance induced by iron plus ascorbate in human fibroblast cultures. *Cell Biol Int*. 2006 Jan;30(1):21-30
7. MARTIN JA, BROWN T, HEINER ANNELIESE, BUCKWALTER JA. Post-traumatic osteoarthritis: The role of accelerated chondrocyte senescence. *Biorheology*. 2004;41: 479-491
8. YUDOH K, NGUYEN T, NAKAMURA H, HONGO-MASUKO K, KATO T, NISHIOKA K.. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(2): 380-391
9. KAWAI Y, KUBOTA E, OKABE E. Reactive oxygen species participation in experimentally induced arthritis of the temporomandibular joint in rats. *J Dent Res*. 2000 Jul;79(7):1489-95
10. VAN DER HARST M, BULL S, BRAMA PA, BARNEVELD AB, VAN WEEREN PR, VAN DE LEST C. Nitrite and nitrotyrosine concentrations in articular cartilage, subchondral bone, and trabecular bone of normal juvenile, normal adult, and osteoarthritic adult equine metacarpophalangeal joints. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1662-7
11. ALTINDAG O, EREL O, AKSOY N, SELEK S, CELIK H, KARAOGLANOGLU M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2007 Feb;27(4):339-44
12. DEMIRBAG R, YILMAZ R, GUZEL S, CELIK H, KOCYIGIT A, OZCAN E. Effects of treadmill exercise test on oxidative/antioxidative parameters and DNA damage. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2006 Jun;6(2):135-40
13. MERCKEN EM, HAGEMAN GJ, SCHOLS AM, AKKERMANS MA, BAST A, WOUTERS EF. Rehabilitation decreases exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 15;172(8):994-1001
14. KOJDA G, HAMBRECHT R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res*. 2005 Aug 1;67(2):187-97

15. JESSUP JV, HORNE C, YARANDI H, QUINDRY J. The effects of endurance exercise and vitamin E on oxidative stress in the elderly. *Biol Res Nurs*. 2003 Jul;5(1):47-55
16. ROBERTS CK, CHEN AK, BARNARD RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis*. 2007 Mar;191(1):98-106
17. GREEN DJ, WALSH JH, MAIORANA A, BURKE V, TAYLOR RR, O'DRISCOLL JG. Comparison of resistance and conduit vessel nitric oxide-mediated vascular function in vivo: effects of exercise training. *J Appl Physiol*. 2004 Aug;97(2):749-55.
18. FATOUROS IG, JAMURTAS AZ, VILLIOTOU V, POULIOPOULOU S, FOTINAKIS P, TAXILDARIS K, DELICONSTANTINOS G. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Dec;36(12):2065-72.
19. LEIBETSEDER V, STRAUSS-BLASCHKE G, HOLZER F, MARKTL W, EKMEKCIOGLU C. Improving homocysteine levels through balneotherapy: effects of sulphur baths. *Clin Chim Acta*. 2004 May;343(1-2):105-11.
20. MASUDA A, MIYATA M, KIHARA T, MINAGOE S, TEI C. Repeated sauna therapy reduces urinary 8-epi-prostaglandin F(2alpha). *Jpn Heart J*. 2004 Mar;45(2):297-303.
21. EKMEKCIOGLU C, STRAUSS-BLASCHKE G, HOLZER F, MARKTL W. Effect of sulfur baths on antioxidative defense systems, peroxide concentrations and lipid levels in patients with degenerative osteoarthritis. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2002 Aug;9(4):216-20.
22. OHTSUKA Y, YABUNAKA N, WATANABE I, NORO H, AGISHI Y. Balneotherapy and platelet glutathione metabolism in type II diabetic patients. *Int J Biometeorol*. 1996 Sep;39(3):156-9.
23. GALLERON S, BORDERIE D, PONTEZIERE C, LEMARECHAL H, JAMBOU M, ROCH-ARVEILLER M, EKINDJIAN OG, CALS MJ. Reactive oxygen species induce apoptosis of synoviocytes in vitro. Alpha-tocopherol provides no protection. *Cell Biol Int*. 1999;23(9):637-42.
24. AL-ARFAJ AS, ALBALLA SR, MUSTAFA AA, AL-TUWAIJRI AS, AL-DALAAAN N, AL-HUMAYYD MS. Effect of diclofenac alone or in combination with alpha-tocopherol on the oxidative activity of polymorphonuclear leukocytes in healthy and osteoarthritic individuals. *Saudi Med J*. 2004 Feb;25(2):198-203.

Variation of oxidative stress and superoxide dismutase in patients with primary osteoarthritis during physiotherapy

L. IRSAY, MONICA POP, L. POP, RODICA UNGUR, I. ONAC

Abstract

Objective: osteoarthritis is a chronic condition which causes severe disabilities. Therefore every study which offers a better understanding of the pathogenesis will be a step to develop new therapeutic methods. On the other hand there are sufficient data suggesting the importance of the oxidative stress in the pathogenesis of osteoarthritis, but the effects of physiotherapy on the level of oxidative/antioxidant status are less studied.

Methods: we studied the variation of the oxidative stress level in a study group (n=19) and a control group (n=19) by measuring the total oxidative capacity and the superoxide dismutase level for both groups during 10 session of physiotherapy (determinations were made at the 1st day and 10th day). All patients were suffering of primary osteoarthritis. The exclusion criterion was: patients with disorders or under treatments which can increase the oxidative stress level (inflammatory disorders or anti-inflammatory treatment). The study group received a daily dose of 100 mg vitamin E, for the whole duration of the study. Both markers were measured by means of the ELISA technique.

Results: in the study group the total oxidative capacity ($\mu\text{mol/l}$) was reduced insignificantly with 84.16 ± 58.39 , while for the control group it was 1.99 ± 88.94 , ($p=0.140254$). The superoxide dismutase level (U/gHb) for the study group decreased insignificantly with an average of 64.42 ± 55.81 . For the control group we measured an insignificant increase of 0.105 ± 53.045 , and showed a significant variance ($p=0.109224$).

Conclusions: during physiotherapy in patients with primary osteoarthritis there were no significant changes of the total oxidative capacity and superoxide dismutase level. The 100 mg of vitamin E seems to be inefficient in changing the level of the same markers.

Key words: osteoarthritis, physiotherapy, oxidative stress

ROLUL ECOGRAFIEI TORACICE ÎN PRECIZAREA NATURII UNEI COLECȚII PLEURALE

MOTOGNA-KALOKAIRINOS MARIANA

Spitalul General de Stat G. Gennimatas, Atena, Grecia

Rezumat

Pe un lot de 106 pacienți cu colecție pleurală diagnosticată am efectuat ecografie toracică în vederea stabilirii unei corespondențe între natura colecției și aspectul ecografic al acesteia. Imaginile obținute au fost evaluate în funcție de ecogenitatea internă a colecției, îngroșarea pleurală și leziunile parenchimale pulmonare asociate. Transudatele sunt anecoene, în timp ce exudatele pot fi anecogene, omogen ecogene sau complexe. Caracterul complex septat al unei colecții parapneumonice indică că pneumonia este complicată, în timp ce îngroșarea pleurală asociată unei colecții pleurale pledează pentru exudat. Evidențierea nodulilor pleurali asociați unei colecții pleurale în cazul unui pacient cu boală malignă, pledează pentru natura malignă a colecției.

Am concluzionat că ecografia este utilă în determinarea naturii unei colecții pleurale.

Cuvinte cheie: *ecografie toracică, colecție pleurală, anecogen, ecogen, transudat, exudat*

Ipoteza și scopul lucrării

Datorită avantajelor oferite: lipsa radiațiilor, costul scăzut, flexibilitatea metodei în sensul că este rapid accesibilă și valabilă la patul bolnavului, ecografia toracică este o metodă nouă care tinde să devină metodă de rutină, înlocuind radiografia toracică folosită în detectarea colecțiilor pleurale și uneori lăsând pe locul doi CT în stabilirea naturii colecției pleurale (1). Studiul de față vine să stabilească o corelație reală între natura unei colecții pleurale și aspectul ei ecografic, consolidând rolul ecografiei ca metodă reală de diagnostic al colecțiilor pleurale, dovedit fiind faptul că ecografia este cea mai bună modalitate imagistică de detectare a colecțiilor pleurale și a septărilor din interiorul colecțiilor.

Material și metode

În perioada 2003-2006 am efectuat ecografii toracice la un lot de 106 bolnavi, 67 bărbați și 39 femei, cu vârste cuprinse între 27 și 87 ani (media de vârstă de 61 ani). Toți pacienții prezentau colecție pleurală a cărei natură a fost confirmată prin analize biochimice, biologice sau citologice. Lotul a fost împărțit în 3 grupe în funcție de diagnosticul de bază: insuficiență cardiacă (42 bolnavi), boală malignă (31 bolnavi dintre care 10 cancer de sân, 12 cancer pulmonar și 9 metastaze) și boală inflamatorie (33 bolnavi dintre care 16 pneumonii, 7 abcese subdiafragmatice, 9 pancreatite, 2 abcese hepatice).

Examinarea ecografică a fost efectuată în real-time cu transductoare liniare de frecvență înaltă (5 și 7,5 MHz) în scopul vizualizării colecției pleurale și a peretelui toracic, și cu transductor convex de 3,5MHz în scopul evidențierii patologiei pleurale și pulmonare, conferind o abordare mai bună a structurilor din profunzime. Abordul folosit a fost atât cel intercostal, cât și cel subdiafragmatic.

Imaginile obținute au fost evaluate în funcție de ecogenicitatea internă a colecției, îngroșarea pleurală și leziunile parenchimale pulmonare asociate.

În funcție de ecogenicitatea internă, colecțiile pot fi subclasificate ca anecogene, complex nonseptat, complex septat și omogen ecogenic.

-anecogenă - dacă tot spațiul între pleura parietală și cea viscerală este transonic

-complex nonseptat - dacă există materiale ecogene în interiorul colecției anecogene

-complex septat - dacă în interiorul colecției există straturi de fibrină plutitoare sau septe

-omogen ecogenic - dacă între pleura viscerală și cea parietală sunt prezente spații ecogene omogene (2)

Clasificarea în transudat sau exudat nu este absolută, distincția a fost utilizată în evaluarea în continuare a colecției și în stabilirea unui posibil diagnostic (3).

S-a pus accent pe evidențierea îngroșării pleurale asociată colecției pleurale, precum și pe evidențierea posibililor noduli pleurali în cazul bolilor maligne.

Rezultate

În lotul examinat din cei 42 pacienți cu insuficiență cardiacă, 35 (83,33%) au prezentat colecție pleurală anecogenă (33 dintre acestea -94,28%- fiind transudate și 2 exudate), iar restul de 7 (16,66%) au prezentat colecție ecogenă. Din cei 31 pacienți cu boală malignă, 25 (80,64%) au prezentat colecție anecogenă, iar 6 (19,35%) colecție ecogenă. Majoritatea pacienților din grupa celor cu boli inflamatorii (20) (60,60%) au prezentat colecție anecogenă. 5 dintre pacienții cu pneumonie complicată au prezentat colecție cu complex septat, iar restul de 8 pacienți au prezentat în mod egal colecții ecogene și complexe non septate.

În funcție de ecostructura colecției, din cele 106 cazuri investigate, 80 (75,47%) au fost colecții anecogene, iar 26 (24,52%) colecții omogen ecogene, complex nonseptate și complex septate. Acestea din urmă aparțin în totalitate pneumoniilor complicate. Colecțiile anecogene sunt repartizate în toate cele trei grupe: 35 (33,01%) insuficiență cardiacă, 25 (23,58%) boală malignă și 20 (18,86%) infecții.

Mai puțin de o treime au fost transudate (33 de cazuri aparținând insuficienței cardiace), restul de 73 colecții (68,86%) au fost exudate, aparținând în mică măsură (9 cazuri) insuficienței cardiace, restul fiind din grupa bolilor maligne și a celor inflamatorii.

Au fost evidențiate 49 (46,22%) de cazuri de îngroșare pleurală, majoritatea (47) (95,91%) aparținând exudatelor. Noduli pleurali au fost evidențiați în 11 cazuri (35,48%) de boală malignă.

Discuția rezultatelor

Caracteristicile ecografice ale colecțiilor pleurale depind de etiologia și tipul fluidului, dar și de cronicitatea colecției (2, 4).

Transudatele au un pattern lipsit de ecouri, fiind aproape invariabil anecogene, deși transudatele parțial tratate din cadrul insuficienței cardiace congestive pot fi ocazional ecogene. În schimb, exudatele pot să apară anecogene, complexe sau ecogene. Deci, transudatele sunt anecogene, în timp ce colecțiile anecogene pot fi atât transudate, cât și exudate (1, 5, 6, 7).

Colecțiile pleurale cu complex septat, complex nonseptat, sau pattern omogen ecogen au fost întotdeauna exudate. Suprafețe reflectogene mobile și septații sunt frecvent observate în colecțiile inflamatorii. Pattern-ul sonografic septat este prezent în colecțiile pleurale bacteriene, de exemplu în colecțiile pleurale parapneumonice complicate și în majoritatea celor necomplicate, precum și în tbc (8, 9).

Colecții omogen ecogene se observă tipic în colecții hemoragice și în empiem. Ecouri interne mici multiple care se mișcă în ritm ciclic cu respirația, de obicei indică un empiem sau un hemotorace. Natura ecogenă este probabil rezultatul prezenței resturilor tisulare, particulelor bogate în proteine, fibrinei sau prezenței sângelui în lichidul pleural (10).

Alte semne ecografice asociate pot uneori să ajute la determinarea naturii colecției pleurale. De exemplu, colecția cu o pleură adiacentă îngroșată este de obicei indicatoare pentru exudat. Condensarea pulmonară este o leziune parenchimatousă hipoecogenă, de formă conică, cu bronhogramă, se însoțește de un exudat de origine infecțioasă (8).

În comparație, colecțiile maligne sunt mult mai frecvent anecogene decât ecogene. Totuși, un diagnostic ferm de colecție malignă poate fi făcut doar dacă este asociată îngroșare nodulară pleurală (11). Pattern-ul ecogenic turbulent - the echogenic swirling pattern - caracterizat prin numeroase particule ecogene care plutesc în colecția pleurală, care se mișcă în vârtej ca răspuns al mișcărilor respiratorii sau ale bățăilor inimii, este un predictor folositor al unei colecții pleurale posibil maligne, și poate fi un marker bun al colecției maligne la bolnavii cu neoplazie (12).

Concluzii

Ecografia toracică aduce un aport esențial în stabilirea naturii unei colecții pleurale.

Transudatele sunt anecoene, în timp ce exudatele pot fi anecogene, omogen ecogene sau complexe.

Caracterul complex septat al unei colecții parapneumonice pledează pentru pneumonia complicată.

Îngroșarea pleurală asociată unei colecții pleurale pledează pentru exudat.

Evidențierea nodulilor pleurali asociați unei colecții pleurale în cazul unui pacient cu boală malignă, pledează pentru natura malignă a colecției.

Bibliografie

1. MATHIS G., Thoraxsonography-Part 1: Chest wall and pleura, *Schweiz Rundsch Med Prax.*, 2004, 93(15), 615-21
2. LIGHT R.W., *Pleural Disease*, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 21-35
3. LICHTENSTEIN D.A., Mise au point Échographie pleuro-pulmonaire Lung ultrasound, *Réanimation*, 2003, 12, 19-29
4. KENNEDY L., SAHN S.A., Noninvasive evaluation of the patient with a pleural effusion, *Chest Surg Clin N Am*, 1994, 4(3), 451-65
5. KATAOKA H., TAKADA S., The role of thoracic ultrasonography for evaluation of patients with decompensated chronic heart failure, *JACC*, 2000, 35, 1638-1646
6. BECKH S., BOLCSKEI P.L., LESSNAU K.D., Real-Time Chest Ultrasonography A Comprehensive Review for the Pulmonologist, *Chest*, 2002, 122, 1759-1773
7. KOH D.M., BURKE S., DAVIES N., PADLEY S.P.G., Transthoracic US of the Chest: Clinical Uses and Applications, *Radiographics*, 2002, 22:e1
8. KEARNEY S.E., DAVIES C.W.H., DAVIES R.J.O., GLEESON F.V., Computed Tomography and Ultrasound in Parapneumonic Effusions and Empyema, *Clinical Radiology*, 2000, 55, 542-547

9. YANG P.C., LUH K.T., CHANG D.B., WU H.D., YU C.J., KUO S.H., Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases, *AJR*, 1992, 159, 29-33
10. REUB J., Sonographic imaging of the pleura: nearly 30 years experience, *EJU*, 1996, 3, 125-139
11. FOURNIER D., Echographie Thoracique, *Médecine & Hygiène* 51, 1993, 1825-1830
12. CHIAN C.F., SU W.L., SOH L.H., ZAN H.C., PERNG W.C., WU C.P., Echogenic swirling pattern as predictor of malignant pleural effusion in patients with malignancies, *Chest.*, 2004, 126(1), 129-34

The role of thoracic ultrasonography in determining the nature of pleural effusion

MOTOGNA-KALOKAIRINOS MARIANA

Abstract

In order to establish a relation between the nature of a pleural effusion and its sonority aspect, we effectuated thoracic sonography to 106 patients already diagnosed with pleural effusion. The obtained images were evaluated in function of the internal echogenicity of the effusion, the thickness of the pleura and the associated parenchymal lesions of the lung. The results showed that transudates were anechoic (anechogenic) while exudates could be either anechoic, homogeneous echogenic or complex. The pattern complex septated of a parapneumonic effusion indicates that pneumonia is complicated, while the thickness of the pleura associated in a pleural effusion is an indicative of an exudates. The evidence of a pleural nodule in patients with malignancies is an indicative of the malignant nature of the effusion. We conclude that ultrasonography is useful in determining the nature of pleural effusion.

Keywords: toracical ultrasonography, pleural effusion, anechoic, echogenic, transudate, exudate

ACIDUL TRICLORACETIC 80% ÎN TRATAMENTUL UNOR AFECȚIUNI DERMATOLOGICE

PATRICIA CRISTODOR ¹, ESMAEILI MANOOCHEHR¹, LORIANA FEIER ¹, ARGENTINA VIDRAȘCU ²

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

² Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Acidul tricloracetic este larg întrebuințat în peelinguri superficiale și medii, mai puțin în alte tratamente dermatologice. Autorii descriu efectele tratamentului cu acid tricloracetic 80% în tratamentul unei game mai largi și mai puțin uzuale de afecțiuni dermatologice, cum ar fi keratozele senile / actinice, verucile seboreice, cicatricile keloide, vegetatiile veneriene, etc.

Cuvinte cheie: acid tricloracetic, tratament, keratoze seboreice/actinice, veruci seboreice, cicatrici keloide, vegetații veneriene.

Introducere

Utilizat în mod curent pentru peelinguri chimice în concentrații de la 12,5 la 35%, acidul tricloracetic (TCA) în concentrația de 80% constituie o resursă valoroasă pentru tratamentul a numeroase afecțiuni dermatologice. Lucrarea de față și-a propus să încerce extinderea aplicațiilor acidului tricloracetic la unele afecțiuni dermatologice caracterizate fie printr-o pigmentare nedorită a tegumentului, fie printr-o supranivelare a acestuia cauzată de afecțiuni ne-maligne.

Material și metode

Am aplicat TCA în concentrație de 80% la un lot constând din 31 de pacienți cu următoarele patologii:

- 6 cu nevi congenitali papilomatoși (4 femei și 2 bărbați, cu vârste între 27 și 74 de ani);
- 12 cu keratoze senile/actinice la nivelul feței (9 femei, 3 bărbați, cu vârste între 50 și 82 ani);
- 8 cu veruci seboreice (7 femei, 1 bărbat, cu vârste între 35 și 61 ani);
- 2 cazuri de vegetații veneriene, o femeie de 56 ani și un bărbat de 26 ani;
- 1 caz de cicatrici keloide (femeie, 20 ani);
- 1 caz de lichen ruber plan rebel la tratament (femeie, 35 ani);
- 1 caz de botriomicom (bărbat, 14 ani).

Tratamentele au fost precedate, mai ales în cazul leziunilor pigmentare, de documentarea dermatoscopică fotografică a naturii ne-maligne a leziunilor.

Aplicarea s-a efectuat cu un port-tampon înfășurat în vată și s-a urmărit obținerea frostingului, respectiv a unei înălbiri a tegumentului sau a mucoasei tratate, care se datorează coagulării proteinelor de suprafață. S-au folosit tampoane moderat îmbibate pentru a nu risca scurgerea unei cantități de TCA în zone nedorite, de asemenea

presiunea de aplicare nu a fost mare. Senzația de usturime ce a apărut în urma manevrei a fost combătută cu un ventilator, fiind de altfel efemeră (de maximum 10-15 minute).

La locul aplicării cutanate s-au constituit începând cu a 2-a zi cruste negricioase pe un fond inițial eritematos, care s-au detașat spontan după 7-10 zile. În cazul aplicării pe mucoase zona a păstrat o colorație albicioasă un fond eritematos (nu s-au format cruste) și vindecarea a avut loc mai rapid.

Am evaluat pacienții la fiecare 7 zile, moment în care am decis dacă este sau nu cazul unei noi aplicații.

După tratamente și încă 3 luni după repigmentarea completă am recomandat fotoprotecție vestimentară sau cu creme antisolare.

Rezultate

1. În cazul *nevilor congenitali papilomatoși*, rezultatele au fost foarte bune. De la o aplicație la alta s-a putut observa reducerea sensibilă a dimensiunii până la dispariția lor practic completă (Foto 1).



Foto 1: H.R., femeie, 56 ani: comparație între aspectul inițial și cel final (după 5 ședințe).

2. De asemenea, am obținut rezultate excelente în *keratozelor senile/actinice* (foto 2).



Foto 2: F.M, 68 ani, sex F, keratoză actinică – aspect inițial și după un singur tratament.

3. Și în cazul **verucilor seboreice**, rezultatele estetice au fost deosebit de bune, acestea vindecându-se practic fără cicatrici (ca dealtfel și celelalte leziuni) după 2+4 aplicații de TCA (Foto 3).

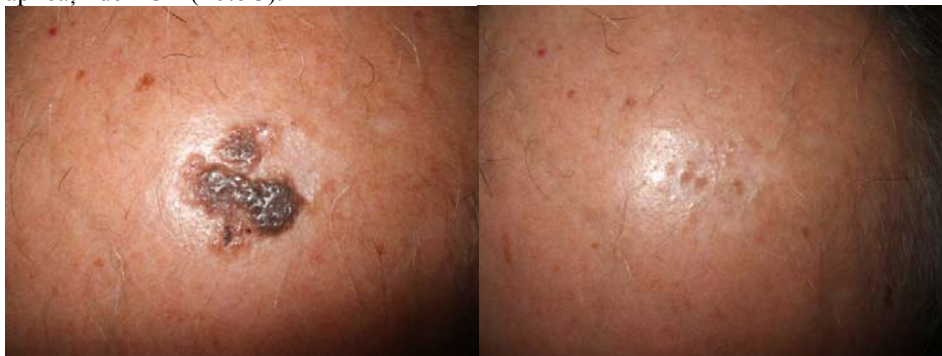


Foto 3. ST, 61 ani, sex M, keratoză seboreică în regiunea frontoparietală – aspect inițial și după 3 aplicații de TCA.

4. În cazul **vegetațiilor veneriene**, tratamentul cu TCA s-a dovedit eficace, comparativ cu Condiline, dar, desigur, mult mai lent decât electrocauterizarea formațiunilor. (Foto 5).



Foto 4. LV, sex M, 26 ani: vegetații veneriene – aspect inițial înainte și după aplicarea de TCA și aspectul după 4 săptămâni.

5. În cazul **cicatricilor keloide postacneice**, prima impresie a fost foarte promițătoare, producându-se applatizarea și decolorarea cicatricii, dar reaplicarea TCA s-a soldat cu refacerea cheloidului, motiv pentru care nici nu am mai tentat acest tratament la astfel de pacienți (Foto 5).



Foto 5. AN, 20 ani, sex F, cicatrici keloide post-acneice: aspect inițial, la 4 săptămâni și la 10 săptămâni (când s-a abandonat tratamentul).

6. În cazul **lichenului ruber plan** rebel la tratament (inclusiv la corticoterapie), o singură aplicație a dus la dispariția leziunilor (Foto 6).



Foto 6. SL, 35 ani, sex F, Lichen ruber plan – aspect inițial și după o aplicație de TCA.

7. În cazul **botriomicomului**, rezultatele au fost satisfăcătoare, dar formațiunea a regresat extrem de lent, în decursul a peste 2 luni!..

Discuții

TCA este un agent notoriu pentru efectul său de exfoliere. Aplicat în concentrație mult mai mare decât cea uzuală, e de așteptat ca efectul său să fie mai puternic, producându-se nu numai exfolierea, ci chiar – am spune – dermabraziunea structurilor țintite. Nu este deloc de neglijat faptul că, la o aplicare corectă, manevrele nu se soldează cu cicatrici. Deși am tratat în ansamblu un număr de câteva zeci de pacienți, totuși, pentru fiecare afecțiune în parte nu s-au depășit în general 10 pacienți, ceea ce face ca observațiile noastre, deși demne de atenție, să trebuiască primite cu rezerva pe care o impune o abordare statistică modestă.

Concluzii

TCA 80%, utilizat cu pricepere și responsabilitate, se dovedește a fi o terapie eficientă într-o multitudine de afecțiuni și trebuie subliniate efectele sale remarcabile asupra nevilor papilomatoși, a keratozelor actinice și a keratozelor seboreice. Probabil că lista celor enumerate de noi ar putea fi încă îmbunătățită. În multe situații, acest tratament concurează cu tratamente clasice, a căror eficiență a fost deja dovedită. În aceste situații, trebuie ca medicul curant să cântărească judicios alternativele terapeutice și să acționeze după cum o dictează interesul pacientului.

Bibliografie

1. Soliman, M.M., et al; Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma, *J Cosm Dermatol* 06/12/07, 60-62
2. Antonella Tosti, Pearl E. Grimes, Maria P. de Padova; Combination Salicylic Acid/TCA Chemical Peeling; *Color Atlas of Chemical Peels*; Springer, Berlin Heidelberg,; 2005, 104-108
3. Baumann L.: *Cosmetic Dermatology: Principles and Practice, Health & Fitness*, McGraw-Hill Professional 2002, 108-109
4. Beeson WH, Chemical Peeling, a Facial Plastic Surgeon's Perspective; *Dermatol Surg*, 1995, 21: 389-391

5. Marmelzat V.L., A Historical Review of Chemical Rejuvenation of the Face; In: Kotler R: ed. *Chemical Rejuvenation of the Face*, St. Luis, Mo Mosby 1992, 934-938
6. Baker T.J., Stuzin J.M., *Histologic Effects of Photoaging and Facial Resurfacing*. St. Luis Mo: Quality Medical Publishing 1998, 12-28.
7. Obagi Z.E, Obagi *Skin Health Restoration and Rejuvenation*, Springer, Berlin Heidelberg,; 2005, 110-122
8. Brodi HJ, *Chemical Peeling and Resurfacing*, 2nd ed, St. Luis, Mo: CV Mosby: 1997, 108-137

80% Trichloroacetic Acid in dermatological treatments

PATRICIA CRISTODOR, ESMAEILI MANOOCHEHR, LORIANA FEIER, ARGENTINA VIDRAȘCU

Abstract

Trichloroacetic acid (TCA) is widely used in superficial and medium depth peelings and less in other dermatological diseases. The authors describe the effect of 80% TCA in the treatment of a wider and less usual range of diseases, such as seborrheic/actinic keratoses, seborrheic warts, keloids, condilomas, etc.

Key words: trichloroacetic acid, treatment, seborrheic/actinic keratoses, seborrheic warts, keloids, condilomas.

ANALIZA PRINCIPALILOR INDICATORI EPIDEMIOMETRICI AI ENDEMIEI TBC IN JUDETUL CLUJ IN PERIOADA 2005-2006

V. MUREȘAN

Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon-Daniello” Cluj-Napoca

Rezumat

Incidența globală (cazuri noi + recidive) a tuberculozei a scăzut în județul Cluj de la 123.2 ‰ în anul 2000 la 68.42 ‰ în 2005 și 64.26 ‰ în 2006; față de valorile naționale 134.1‰ în 2001, 142.2‰ în 2002, 123‰ în 2005 și 117.8‰ în 2006.

Din cei 1071 de bolnavi cu tuberculoză luați în evidență în județul Cluj în perioada 2005-2006, 76.65% au fost cazuri noi, 14.93% recidive și 8.42% bolnavi cronici. Repartiția pe sexe și mediu de proveniență a arătat o predominanță a sexului masculin (67.32%) și a mediului urban (65.54%). Peste 2/3 din cazuri fiind cuprinse în intervalul de vârstă 25-55 de ani. Dintre formele radiologice cele mai frecvente sunt cele fibrocazeoase (38.46%), iar cele cavitare reprezintă 26.79%. Formele extrapulmonare au reprezentat 4.94%. Proporția de confirmări bacteriologice a fost de 66.66%, chimiorezistența de 8.12%, în 10.27 % s-a constatat prezență bolilor asociate, iar rata de succes terapeutic a fost de 82.67%

Cuvinte cheie: *incidență globală, confirmare bacteriologică, chimiorezistență, succes terapeutic.*

Introducere

Tuberculoza reprezintă actualmente o problema de sanatate publica fiind declarata de OMS inca din 1993 ca o “urgenta mondiala”, o treime din populatia globului fiind infectata cu bacilul Koch, in fiecare an inregistrandu-se 8-10 milioane cazuri noi, si aproximativ 3 milioane decese^{1,2,3,4}.

Romania se situeaza pe primul loc in Europa in privinta incidentei tuberculozei. Cel mai scazut nivel al incidentei tuberculozei in Romania a fost inregistrat in 1985 (55,8 0/0000)⁵ dupa care a urmat o crestere constanta in perioada de dupa 1989 ajungand la cel mai ridicat nivel al incidentei tuberculozei in anul 2003 (143 0/0000)^{6,7} dupa care incidenta a scazut constant, ajungand in 2006 la 117,8 0/0000 de locuitori, fata de o medie europeana (estul si vestul continentului) de 50 0/0000 iar in tarile din vestul si nordul continentului cu o incidenta de 10-15 0/0000 . Dupa o perioada euforica a anilor 80 in care se credea ca tuberculoza va fi eradicata, a aparut SIDA, cel mai potent factor favorizant al tuberculozei cunoscut vreodata, in anul 2005 inregistrandu-se pe plan mondial 219.000 decese datorate asocierii HIV-TBC.

SIDA alaturi de chimiorezistenta bacilului Koch si in special multidroga rezistenta (rezistenta cel putin la izoniazida si rifampicina, cele mai puternice

medicamente antituberculoase cunoscute) reprezinta o provocare la adresa comunitatii stiintifice internationale si a factorilor de decizie politica⁸.

In Europa s-au inregistrat in 2005, 445.000 de cazuri noi de tuberculoza si 55.000 de decese datorate tuberculozei, mortalitatea in Romania fiind in anul 2006 de 8,3 decese la 100.000 de locuitori. Costurile financiare ale tratamentului unui pacient cu multidrog rezistenta sunt de 40-50 de ori mai mari decat a unui caz nou de tuberculoza, ajungand la 4-6 mii de euro pe parcursul a 18-24 luni de tratament^{9,10,11,12}, cu o rata de succes terapeutic de aproximativ 20-30 % iar costurile sociale sunt incalculabile.

In judetul Cluj incidenta globala a scazut din anul 2000 (123 0/0000) la 68,42 0/0000 in 2005 si 64,26 0/0000 in 2006 iar in municipiul Cluj-Napoca si comunele arondate Dispensarului TBC Cluj incidenta este aproape de media europeana, respectiv 55 0/0000, (in urma intensificarii campaniilor de intensificare si aplicarii strategiei DOTS, elaborata de OMS, respectiv de administrare a tratamentului sub directa observare, cu implicarea medicilor de familie), si a cresterii nivelului de trai fiind bine cunoscut determinismul social al bolii.

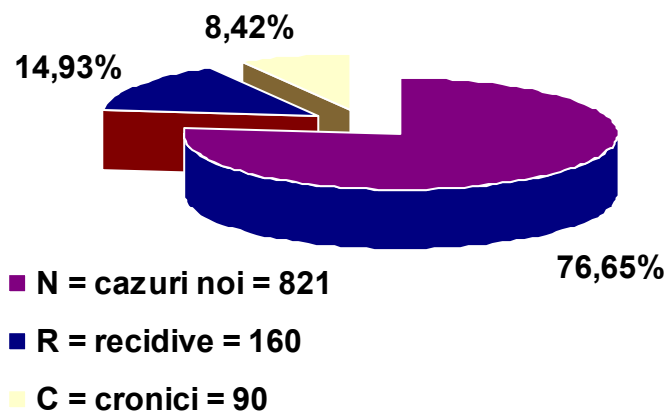
Obiectivul studiului

Analiza principalilor indicatori epidemiologici ai endemiei TBC la nivelul judetului Cluj comparativ cu endemia TBC la nivel national si mondial

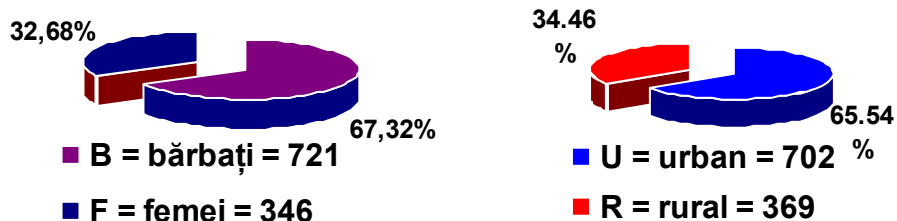
Material si metoda

In anii 2005-2006 au fost luati in evidenta in judetul Cluj 1071 bolnavi TBC (cazuri noi, recidive si cronice). Lotul a fost evaluat pe baza fiselor medicale de evidenta si monitorizare, inregistrandu-se date privind formele de boala (pulmonare si extrapulmonare), grupe de varsta, repartitia pe medii de provenienta si pe sexe, proportia de confirmari bacteriologice, chimiorezistenta si rata de succes terapeutic.

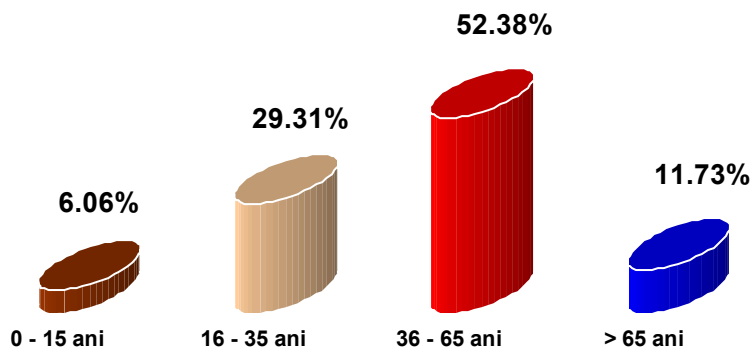
În anii 2005 – 2006 au fost luați în evidență în județul Cluj 1071 bolnavi TBC din care cazuri noi 821 (76,65%), recidive 160 (14,93%) si cronici 90 (8,42%)



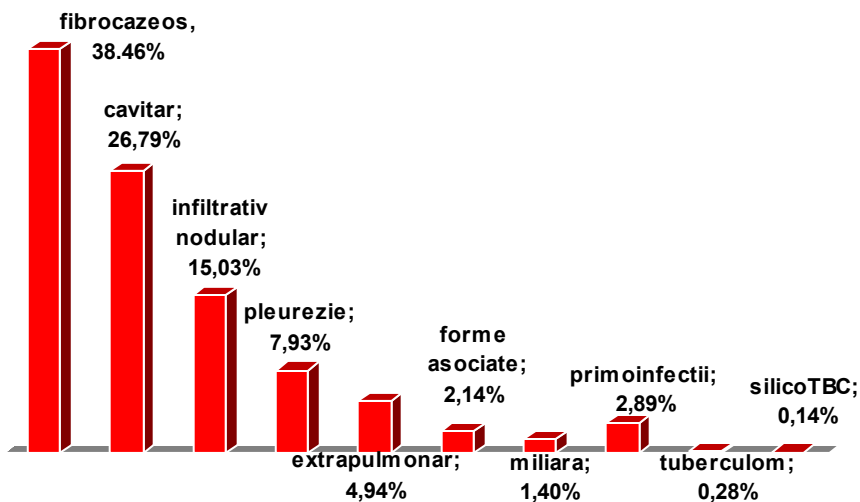
Dintre cei 1071 bolnavi TBC 721 (67,32%) au fost de sex masculin si 346 (32,68%) de sex feminin, 702 bolnavi (65,54%) au provenit din mediul urban si 369 (34,46%) din mediul rural



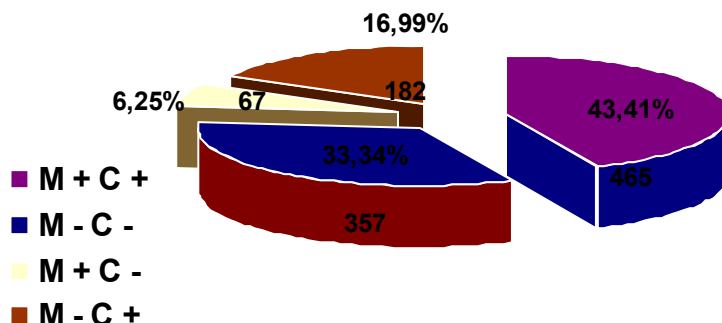
Pe categorii de varsta repartitia a fost următoarea:
 0 - 15 ani 65 (6,06%), 16 - 35 ani 314 (29,31%), 36 - 65 ani 561 (52,38%), > 65 ani 131 (11,73%)



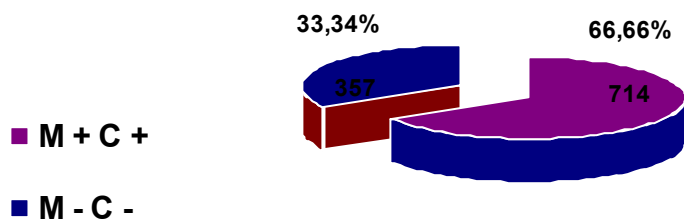
Repartizarea pe forme clinice radiologice a fost următoarea:
 Fibrocazeos 412 (38,46%), fibrocazeos cavitat 287 (26,79%), infiltrativ nodular 161 (15,03%), pleurezie 85 (7,93%), extrapulmonar 53 (4,94%), forme asociate 23 (2,14%), miliare 15 (1,40%), primoinfectii 31 (2,89%), tuberculoame 3 (0,28%) si silico TBC 1 (0,14%)



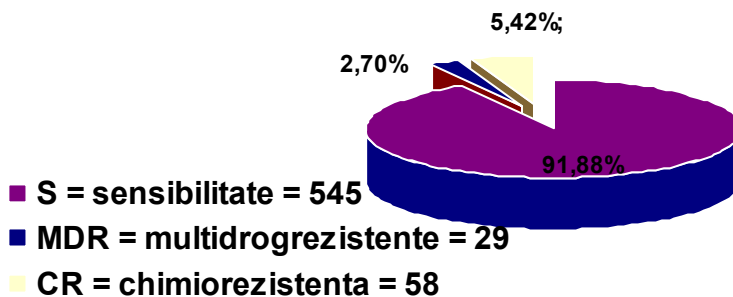
Referitor la examenul bacteriologic pentru BK repartitia a fost urmatoarea :
M+C+ 465 (43.41%), M+C- 67 (6.25%), M-C+ 182 (16.99%), M-C- 357 (33.34%)



Proportia de confirmari bacteriologice (M+ si C+) a fost de 714 cazuri (66,66%) iar cazurile (M- si C-) au fost 357 (33,34%)



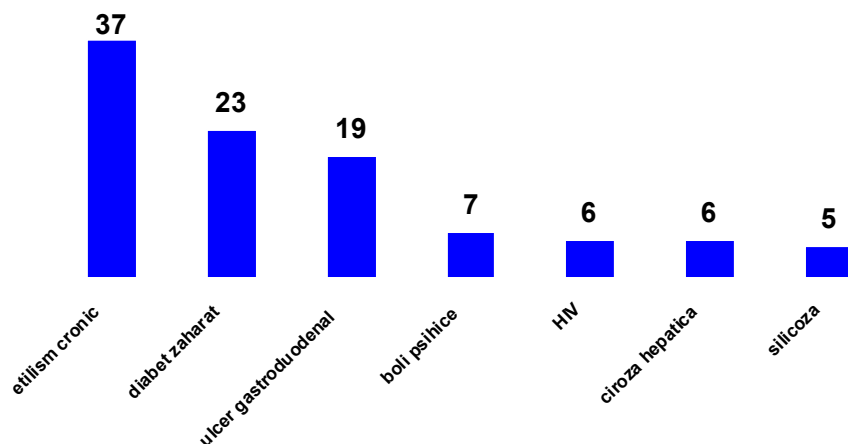
Din cei 1071 bolnavi 647 au avut C + si au fost efectuate 636 antibiograme din care s-a constatat sensibilitate la 545 cazuri (91.88%) si chimiorezistenta la 87 cazuri (8.12%). Dintre cei cu chimiorezistenta la 29 de cazuri (2,70%) s-a constatat multidrog rezistenta (rezistenta la HIN si RMP cel putin) si alte forme de chimiorezistenta la 58 cazuri (5.42%). Dintre aceste 58 cazuri la 31 s-a constatat monorezistenta la H (isoniazida), 1 caz la R (rifampicina), 7 cazuri la SM (streptomicina) si 1 caz la KM (kanamicina). Birezistenta s-a constatat in 6 cazuri la HS, 2 cazuri SM+KM, 1 caz H+E (etambutol) si 1 caz H+Z (pirazinamida). Trirezistenta 2 cazuri HES, 1 caz HEK+CPX (ciprofloxacina), 1 caz HESK, 1 caz HES+OFL (ofloxacina).



Din cei 1071 bolnavi luati in evidenta, la 110 bolnavi (10.27%) s-au constatat boli asociate importante ca factori de risc in aparitia TBC si care pot constitui factori de risc de recidiva, cronicizare si intoleranta la tratament

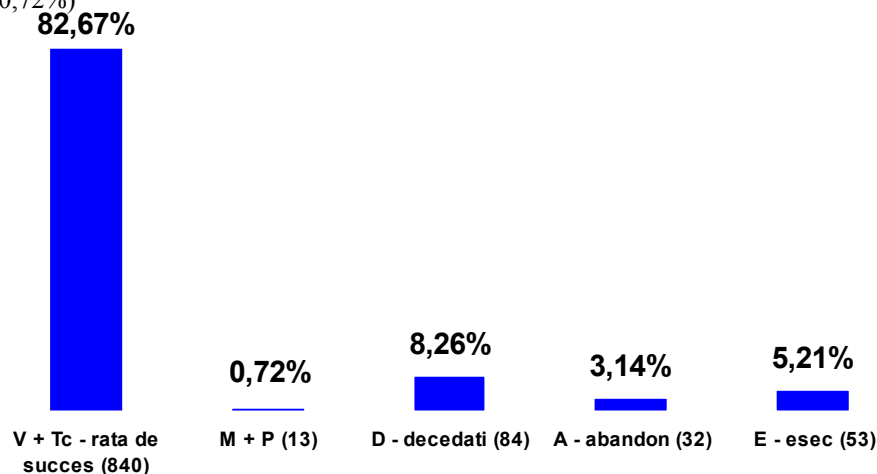
Repartitia a fost urmatoarea :

Etilism cronic 37 cazuri, diabet zaharat (23), ulcer gastroduodenal (19), boli psihice (7) , HIV pozitiv (6), ciroza hepatica (6), silicoza 5)



Evaluarea rezultatului tratamentului anti TBC a evidentiat :

Vindecari (V) 389 cazuri, tratament incheiat (Tc) 451 cazuri, rata de succes terapeutic (V+Tc) 840 cazuri (82,67%), esec (E) 53 cazuri (5,21%), abandon (A) 32 cazuri (3,14%), decese (D) 84 cazuri (8,26%), mutati (M) 6 cazuri, pierduti (P) 7 cazuri, M+P (0,72%)



Discuții

Analiza fiselor medicale de evidenta si monitorizare a relevat faptul ca 76,65% dintre bolnavi au fost cazuri noi, 14,93% recidive si 8,42% cronici, 67,32% au fost de sex masculin si 32,68% de sex feminin, 65,54% au provenit din mediul urban si 34,46% rural. Recidivele au scazut la 14,93 0/0000 in anul 2006 fata de 21,8 0/0000 media nationala.

Peste 2/3 din pacienti fiind in perioada de maxima activitate (25-55 ani). Analizand formele radiologice ponderea o detin cele fibrocazeoase (38,46%), urmate de cavitare (26,79%) iar primoinfectiile la copii reprezinta doar 2,81% (sub media nationala).

Confirmarea bacterologica a fost de 66,66% comparativ cu media nationala de 56,8% in anul 2006, fata de o proportie optima de 70% iar chimiorezistenta a fost de 8,12% din care multidrog rezistenta 2,7% (2,9% in Romania).

Rata de succes terapeutic de 82,67% este sub rata optima de 65% dar usor peste valorile nationale de 81-82%.

Concluzii

1. Incidenta globala a tuberculozei in judetul Cluj este in scadere constanta in ultimii 7 ani, de la 123,2 0/0000 in anul 2000 la 64,26 0/0000 in anul 2006, fata de media nationala de 117,8 0/0000 in 2006.
2. Recidivele au scazut de la 14,93 0/0000 fata de media nationala de 21,8 0/0000 dintre factorii de risc de recidiva pe primul plan situandu-se etilismul si tabagismul cronic
3. Proportia de confirmari bacteriologice de 66,66% este peste media nationala de 56,8%, dar sub nivelul optim de 70%
4. Peste 2/3 din cazuri au fost inregistrate in perioada de maxima activitate a pacientilor (25-55 ani)
5. Proportia de chimiorezistenti de 8,12% din care 2,7% multidrog rezistenta este sub media nationala, dar ridica probleme deosebite terapeutice cu costuri mari financiare si sociale
6. Rata de succes terapeutic de 82,67% este apropiata valorii nationale, dar sub rata optima de 85%

Bibliografie

1. Corlan E. – Tuberculoza , epidemiologia si etiopatogenia tuberculozei in *Medicina Interna* (sub redactia L. Gherasim), Editia a II-a, Editura Medicala, Bucuresti, 2001, 350-361
2. Stoicescu I. P., Didilescu C., Ploeanu D. – Tuberculoza in primul an al mileniului III in Romania, *Pneumoftiziologia*, vol. LI, nr. 1, 2002, 9-14
3. Stoicescu I. P., Didilescu C., Husar I., Ploeanu D; Ditiu L. – Incidenta tuberculozei in Romania in anul 2002, *Pneumologia*, vol 52, nr. 1, 2003, 7-14
4. Rieder H. L. – *Epidemiologic Basic of Tuberculosis Control*, IUATLD, First Edition, 1999
5. Azoicai D., Mihaiescu T. – Epidemiologia tuberculozei, in *Tuberculoza – mic tratat de pneumologie*, editia a III-a, Ed. Dan, Iasi 2002, 17-48
6. Didilescu C., Marica C – *Tuberculoza – trecut, prezent, viitor*, Ed. Universitara „Carol Davila”, Bucuresti 2004, 20 – 56
7. Anastasatu C. – Epidemiologia tuberculozei in *Tratat de Ftiziologie* (sub redactia V. Moisescu), Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977, 17-91
8. Marica C., Didilescu C., Spanu V., Galie N. – *Tuberculoza cu germeni chimiorezistenti*, Ed. Tehnica, Bucuresti 2000, 11-38
9. Ditiu L. – Report, *Third Balcan Meeting Ohrid*. Former Yugoslav Republic of Macedonia, 6-9 septembrie, 2003
10. *** - Surveillance of Tuberculosis in Europe – *Euro TB report on tuberculosis cases notified in 2000*, Institut de Veille Sanitaire, WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Tuberculosis in Europ, Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV)

11. *** - *WHO Report* 2001, Global Tuberculosis Control, World Health Organisation, Geneva
12. *** - *WHO Report* 2003, Global Tuberculosis Control – Surveillance, planning, financing, World Health Organisation

The analysis of main epidemiologic indicators of tuberculosis in Cluj country between 2005-2006

V. MURESAN

Abstract

The global incidence of tuberculosis (new cases + relapses) decreased in Cluj county from 123.2 ‰ in 2000 to 68.42 ‰ in 2005 and 64.26 ‰ in 2006, compared with values at national level 134.1‰ in 2001, 142.2‰ in 2002, 123‰ in 2005 and 117.8‰ in 2006.

The majority of cases registered in this period were new cases, while relapses and chronic patients represented only a third of all 1071 cases. The repartition according with gender and place of living showed a predominance of males and urban areas. More than 2/3 of cases were placed in 25-55 years of age. The cavitary forms of tuberculosis represent 26.79% of cases. Extrapulmonar cases represented a small proportion (4.94%). The majority of cases were confirmed by specific laboratory diagnosis and a 8.12% of them were chimioresistant. 82.7% of all cases were defined as therapeutic succes.

Key words: global incidence, bacteriologic confirmation, resistance to antituberculous drugs, therapeutic success

CORELAȚII MORFO-FUNCȚIONALE ÎN EVOLUȚIA BONTULUI PANCREATIC RESTANT DUPĂ DUODENOPANCREATECTOMIA CEFALICĂ

O. BUDIȘCĂ, V. BUD

Clinica Chirurgie I Tg.-Mureș, Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș

Rezumat

Duodenopancreatectomia cefalică (DPC) este operația standard cu viză radicală la pacienții cu boli maligne și benigne pancreatice sau ale altor organe periampulare. Mortalitatea operatorie a scăzut la valori de până la sub 5%, în centre cu experiență în acest tip de operații, principala cauză de deces fiind determinată de sepsis și complicații hemoragice induse de fistula pancreatică, respectiv dehiscența anastomozei pancreatoenterice.

Pentru a stabili corelația dintre caracterele morfologice (gradul de fibroză) ale bontului pancreatic restant și modificările funcționale pancreatice pe termen lung, în funcție de tipul de reconstrucție după duodenopancreatectomia cefalică – anastomoza pancreatojejunală (PJ) comparativ cu anastomoza pancreatogastrică (PG) – au fost evaluați 36 pacienți cu DPC (PJ, n=24 PG, n=12). Următorii parametri i-am considerat evocatori, fie și numai parțial, de modificările produse la nivelul bontului pancreatic: consistența pancreasului – constatăată intraoperator, examenul histologic la marginea piesei de rezecție – în vederea evaluării gradului de fibroză a pancreasului restant, atitudinea față de bontul pancreatic restant, nivelul secreției exocrine, evaluate prin debitul de suc pancreatic drenat și activitatea amilazică, nivelul glicemiei ca și criteriu de apreciere a funcției endocrine. Modificările morfologice la distanță au fost apreciate prin examinări ecografice, computer-tomografice și studiul unor protocoale necroptice.

În grupul pacienților cu anastomoză pancreatogastrică s-au constatat scăderea semnificativă a refluxului acid gastric, a durerii și a disconfortului abdominal existente preoperator, în contrast cu creșterea incidenței steatoreii și intoleranței la anumite alimente. În grupul pacienților cu anastomoză pancreatojejunală nu s-au înregistrat modificări semnificative ale simptomelor din perioada preoperatorie, cu excepția icterului. Incidența diabetului precum și necesitatea substituției enzimatice a crescut semnificativ dar egal în cele două grupe de pacienți.

Cuvinte cheie: duodenopancreatectomia cefalică, bont pancreatic, fibroză, complicații, funcție exocrină și endocrină.

Introducere

Duodenopancreatectomia cefalică se practică încă de la începutul secolului trecut. Procedeu a devenit comun pentru variate boli benigne și maligne ale pancreasului și regiunii periampulare. În ciuda recentelor îmbunătățiri ale tehnicilor chirurgicale și managementului postoperator chirurgia rezecțională pancreatică este asociată cu rată crescută a complicațiilor postoperatorii. Deși mortalitatea postoperatorie a scăzut în centrele mari la valori sub 5%, morbiditatea continuă să rămână crescută, cu rate cuprinse între 20-40%. Anastomoza pancreatodigestivă pare să fie crucială în aceste operații complexe, dehiscența acesteia crescând morbiditatea și mortalitatea prin apariția consecutivă a pancreatitei acute, hemoragiei din vasele mari adiacente, a peritonitei și a sepsisului. Pentru reducerea ratei fistulei pancreatice post-rezecționale au fost dezvoltate

de-a lungul timpului o multitudine de procedee chirurgicale ce vizează managementul pancreasului restant. Unul dintre acestea este reprezentat de utilizarea anastomozei pancreatogastrice în locul celei pancreatojejunale.

Într-un studiu recent [1] am arătat că anastomoza pancreatogastrică este o alternativă superioară anastomozei pancreatojejunale în ceea ce privește rezultatele postoperatorii imediate.

În studiul prezent sunt analizate rezultatele tardive după rezecții pancreatice parțiale, în funcție de tipul anastomozei pancreatoenterice realizate, prin analiza unui subgrup al studiului precedent [1], format din pacienți în viață la momentul investigației.

Material și metodă

Între ianuarie 1990 și decembrie 2004 au fost realizate în Cl. Chirurgie I. Tg. Mureș 108 duodenopancreatectomii cefalice.

Au fost excluși din acest studiu, pacienții care au necesitat alte tipuri de rezecții: DPC cu păstrarea pilorului Traverso–Longmire (9 cazuri), pancreatectomii totale (15 cazuri), rezecții multiviscerale (gastrectomii totale, colectomii sau tumori retroperitoneale – 27 cazuri), sau pancreatectomii cu reconstrucții vasculare (vena mezenterică superioară, vena portă, artera hepatică sau trunchiul celiac) – 11 cazuri.

Din cei 108 pacienți operați cu DPC au putut fi evaluați doar 36 pacienți, dintre care un grup de 24 pacienți cu PJ și 12 pacienți cu PG (Tabel 1).

Tabel 1. Caracteristici demografice

Variabilă	PG (n=12)	PJ (n=24)
Sex (masculin/feminin)	8 (66,7%)/4(33,3%)	15 (62,5%)/9(37,5%)
Vârsta medie	59 ± 26 (23-79)	58 ± 23 (24-80)
Intervalul de timp mediu după operație	1,5 + 3 ani	1,5 – 3 ani
Patologie (malign/benign)	7 (58,3%)/5(41,7%)	14 (58,3%)/10 (41,7%)

Duodenopancreatectomia a fost practică pentru boli maligne la 25 pacienți (69,4%) respectiv pentru boli benigne la 11 pacienți (30,6%) (vezi tabelul 2).

Tabel 2. Indicațiile duodenopancreatectomiei

Tip rezecție	Afecțiuni pancreatice	PJ (n=24)	PG (n=12)	Total
<i>Duodenopancreatectomie cefalică (DPC)</i> 36 cazuri	Carcinom cap pancreas	12 (50%)	5 (41,6%)	17 (47,2%)
	Ampulom Vaterian	3 (12,5%)	1 (8,3%)	4 (11,1%)
	Cancer duoden	2 (8,3%)	2 (16,6%)	4 (11,1%)
	Afecțiuni benigne	3 (12,5%)	2 (16,6%)	5 (13,9%)
	Pancreatită cronică	4 (16,7%)	2 (16,6%)	6 (16,7%)

Următorii parametrii i-am considerat evocatori, fie și numai parțial pentru modificările existente la nivelul bontului pancreatic: consistența pancreasului – constatată intraoperator, examenul histologic la marginea piesei de rezecție – în vederea evaluării gradului de fibroză a pancreasului restant.

Au fost evaluate clinic modificările postoperatorii ale simptomelor caracteristice insuficienței exo– și endocrine pancreatice – durerea, steatoreea, icterul, manifestările clinice ale diabetului – atât în rândul pacienților cu PJ cât și la pacienții cu PG.

Modificările morfologice postoperatorii tardive au fost apreciate prin examinări ecografice, computer–tomografice și studiul a 5 protocoale necropsice în laboratorul de anatomie patologică.

Studiul ecografic al pancreasului restant s-a practicat cu un aparat Hitachi E615 cu transductor convex, cu frecvența de 3,5 MHz atât în modul B static cât și în timp real.

Au fost examinați un număr de 26 pacienți la care s-a practicat DPC, din care 18 pacienți cu PJ și 8 pacienți cu PG, pentru diverse patologii (carcinom pancreatic, tumori ampulare, leziuni benigne).

Examinarea computer-tomografică (CT) s-a efectuat cu un aparat SIEMENS SOMATOM CRX de către un singur examinator. Secțiunile tomografice efectuate au avut o grosime de 2 mm cu intervalul dintre secțiuni de 2-4 mm, sau 8 mm, oferind posibilitatea aprecierii cu finețe a conturului, a structurii pancreasului și a canalului pancreatic principal. Examinarea s-a efectuat de fiecare dată după administrarea de substanță de contrast peroral și intravenoasă, gastrografin și respectiv ultravist sau omnipaque. S-a măsurat diametrul transversal al pancreasului restant și s-a studiat tomodensimetric structura acestuia la 20 bolnavi dintre care 13 pacienți cu PJ și 7 pacienți cu PG. Timpul scurs de la intervenție la efectuarea examenului CT a fost cuprins între 6 luni și 4 ani.

Aprecierea postoperatorie a funcției exocrine a fost realizată prin determinarea nivelului amilazelor în suc pancreatic drenat de la nivelul anastomozei. S-a efectuat un studiu pe 2 loturi de bolnavi.

Lotul A, de referință (lot martor) cuprinde 24 bolnavi la care s-a efectuat gastroscopia pentru suspiciunea unei afecțiuni eso-gastrice, care s-a infirmat la explorarea endoscopică. De menționat că bolnavii selectați nu au avut afecțiuni hepatobiliare sau pancreatice. Vârsta lotului studiat a fost cuprinsă între 18 și 65 de ani, din care au fost 7 femei și 8 bărbați.

Lotul B include 20 bolnavi la care s-a practicat duodenopancreatectomie cefalică (13 cu PJ și 7 cu PG) pentru:

- tumori benigne pancreatice – 3 bolnavi,
- pancreatită cronică – 4 bolnavi,
- ampulom Vaterian – 2 bolnavi,
- adenocarcinom pancreatic – 10 bolnavi.

Bolnavii studiați au avut cel puțin 6 luni de la duodenopancreatectomie și maxim 10 ani. S-a efectuat la ambele loturi gastroscopie și s-au recoltat secrețiile la lotul A de la nivelul papilei Vater, iar la lotul B, din zona de anastomoză pancreatojejunală, fără utilizarea testelor de stimulare.

Urmărirea glicemiei a constituit singurul criteriu de apreciere a funcției endocrine. S-au urmărit valorile acestora la lotul de 20 pacienți (13 cu PJ și 7 cu PG) care au fost examinați CT și cărora li s-a evaluat și funcția exocrină, în vederea comparării rezultatelor și stabilirii unor corelații morfo-funcționale ale bontului pancreatic restant, după duodenopancreatectomia cefalică.

Rezultate

Consistența pancreasului apreciată intraoperator. Rezultate au obținute prin studiul protocoalelor operatorii (Tabel 3).

Tabel 3. Consistența pancreasului – factor prognostic în evoluția postoperatorie

Consistența pancreasului	PJ	PG
- consistență crescută	19	9
- suprafață neregulată	(52,78%)	(25%)
- pancreas friabil	5	3
- consistență scăzută	(13,89%)	(8,33%)

Examenul histologic al marginilor de rezecție, obținut prin studiul protocoalelor histopatologice, postoperatorii a relevat modificări semnificative la 12 din 24 pacienți cu anastomoză pancreatojejunală (50%) și la 7 din 12 pacienți cu anastomoză pancreatogastrică (58,33%) (Tabel 4.)

Tabel 4. Consistența tranșei de rezecție pancreatice

Examenul histopatologic	PJ	PG
Țesut acinar trofic, proliferare de țesut conjunctiv, canalicule pancreatice neregulate, fenomene de regenerare acinară izolate	12 (50%)	7 (58,33%)
Aspect de țesut pancreatic normal	12	5

Examenul histopatologic al bontului pancreatic recoltat la 5 pacienți decedați la intervale cuprinse între 6 luni și 3 ani de la DPC, evidențiază zone reduse de pancreas exocrin, înglobate într-un proces de fibroză clasificată în două tipuri: intralobulară și perilobulară.

Studiul ecografic al pancreasului restant s-a efectuat la un număr de 26 pacienți cu DPC (18 cu PJ, 8 cu PG). Deși intervențiile chirurgicale au fost efectuate pentru diverse patologii s-au constatat modificări ecografice asemănătoare:

- structură neomogenă cu ecogenitate crescută a bontului pancreatic,
- conuri de umbră ce semnifică calcificări și fibrozări ale țesutului pancreatic,
- reducerea în dimensiuni a parenchimului pancreatic,
- contur neregulat cu margini imprecis delimitate.

Examinarea CT după administrarea substanței de contrast oral și/sau intravenos a apreciat dimensiunile pancreasului restant la 15 bolnavi dintre care 10 pacienți cu PJ și 5 pacienți cu PG. În toate cazurile studiate s-a constatat o reducere a diametrului transversal față de cel al pancreasului normal, cuprins între 1,4-2 cm. Diametrul mediu în cazurile studiate a fost de 8,8 mm. S-au mai constatat: neregularitatea marginilor pancreasului și modificări structurale în sensul decelării unor zone cu densitate mai crescută (48-50 U.H.). La 8 bolnavi din lotul studiat s-au constatat calcificări a căror densitate a fost de 110-120 U.H., cu vizualizare de Wirsung.

Efectele tardive ale DPC asupra funcțiilor exo- și endocrine pancreatice.

Funcția exocrină. S-a efectuat un studiu pe 2 loturi de bolnavi, lotul A, de referință (lot martor) cuprinzând 24 bolnavi selectați fără afecțiuni hepato-biliare sau pancreatice, respective lotul B include 20 bolnavi la care s-a practicat duodenopancreatectomie cefalică urmată de PJ la 13 bolnavi și PG la 7 bolnavi.

Tabel 5. Funcția exocrină. Statistica descriptivă după determinări ale amilazelor din sucul pancreatic.

Statistica descriptivă	Martor (n=24)	PJ (n=13)	PG (n=7)
Minim	10,00	6,00	0,00
25%	15,00	7,50	3,00
Mediu	17,50	8,00	6,00
75%	19,00	10,00	8,00
Maxim	24,00	12,00	10,00
Valoare medie	16,83	8,62	5,43
Deviație standard	3,472	1,758	3,359

Valorile medii ale amilazei pancreatice în lotul pacienților cu duodenopancreatectomie au fost de 7 UI/l, fiind cuprinse între o minimă de 0 și o maximă de 12 UI/l. Valoarea medie a amilazei în lotul martor a fost de 16,83 UI/l (Tabel 5).

Deși au existat diferențe statistic semnificative ($p < 0.05$) față de lotul martor, pentru ambele loturi cu DPC, nu s-au remarcat diferențe semnificative între cele două grupe de pacienți cu anastomoze pancreatodigestive (PJ versus PG), deși pacienții după PG au avut o funcție exocrină mai redusă (Fig. 1).

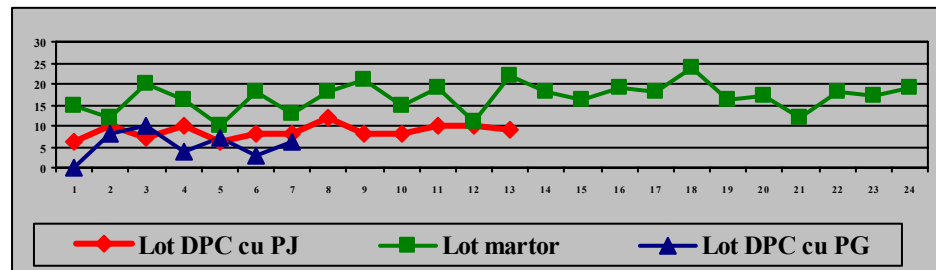


Fig. 1. Funcția exocrină. Valorile amilazei (UI/l) din sucul pancreatic recoltat prin gastroscopie

Funcția endocrină.

Rezultatele au fost obținute prin studiul foilor de observație al bolnavilor cu DPC reinternati pentru diverse complicații. Din 20 bolnavi evaluați, au fost depistați 5 diabetici, care necesitau administrarea a 10-20 UI insulină pentru compensarea acestuia.

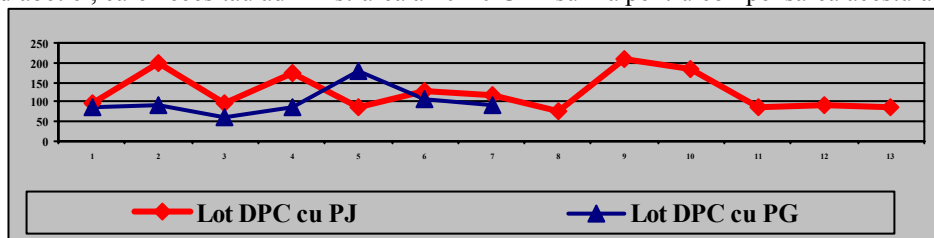


Fig. 2. Funcția endocrină. Valorile glicemiei ușor crescute la lotul pacienților cu PJ.

Compararea celor două grupe pre- și postoperator nu au relevat diferențe semnificative dar pacienții din grupul cu anastomoză PJ au avut o ușoară tendință de reducere a funcției endocrine (Fig. 2).

Discuții

Într-un studiu anterior am evidențiat – prin prisma complicațiilor precoce la o serie de 108 pacienți operați cu DPC într-un interval de 15 ani – că anastomoza PG (compartiv cu PJ) este o metodă mai bună de reconstrucție. [1]

Pentru a evalua diferențele morfofuncționale tardive între cele două metode de reconstrucție pancreatoenterică după DPC au fost evaluați 36 pacienți (24 PJ și 12 PG) la un interval mediu de 2 ani de la operație.

Ecografia și computer-tomografia pot fi utilizate în explorarea bontului pancreatic restant fiind considerate metode imagistice de tip morfo-funcțional. [2,3,4]

Ecografia nu a oferit informații suficiente pentru a putea stabili cu acuratețe agravarea sau remisiunea pancreatitei cronice. Histogramele bontului restant efectuate la bolnavii operați ne-au arătat prezența procesului de pancreatită cronică. Aprecierea diametrului pancreasului restant pe secțiuni ecografice transversale ne-a dat valori relative.

Din lotul studiat am constatat că la majoritatea bolnavilor, pancreasul era redus în dimensiuni iar țesutul pancreatic prezenta zone cu ecogenitate crescută și cu contururi neregulate. Aprecierea structurii pancreasului am efectuat-o cu ajutorul histogramei constatând la 18 din 26 de bolnavi o amplitudine crescută. [3-5] Modificările ecografice la nivelul bontului restant s-au caracterizat mai mult printr-o creștere difuză a ecogenității decât prin semne certe de pancreatită cronică: dilatații și neregularități ale Wirsung-ului, calculi sau calcificări.

De asemenea, s-a determinat prin examenul computer-tomografic reducerea postoperatorie a diametrului pe secțiune transversală a bontului pancreatic restant (diametru mediu de 8,8 mm) caracteristică pancreatitei cronice. [5]

În studiile noastre nu am putut stabili o relație între diametrul pancreasului restant și prezența diabetului. De fapt în toate cazurile s-a constatat o scădere a diametrului antero-posterior al pancreasului restant și numai la 8 pacienți s-a vizualizat Wirsung-ul.

Modificările eco- și tomografice ar pleda pentru atrofia pancreasului exocrin, modificări constatate experimental de noi după rezecția pancreasului drept la animalul de experiență, ce ar echivala cu o rezecție cefalică la om.

În studiul nostru incidența diabetului a crescut semnificativ dar similar în ambele grupe deși există o tendință spre o rată mai mare a apariției acestuia la pacienții după PJ (30,77%), comparativ cu PG (14,29%). O explicație ar putea fi extinderea mai mare a rezecției pancreatice în cazul anastomozei pancreatojejunale, din considerente tehnice. [6]

Rezecția pancreatică cefalică și de altfel orice tip de rezecție pancreatică poate demasca o steatoză latentă clinic, fenomen observat și în studiul propriu. Insuficiența pancreatică după DPC apare mai frecvent la pacienții cu pancreatită cronică decât la cei operați pentru carcinom pancreatic.[6,7,8]

Determinările de amilaze din suc pancreatic excretat la nivelul anastomozei confirmă observația clinică, prin constatarea unor valori reduse ale amilazelor și demonstrează că insuficiența pancreatică exocrină poate apărea postoperator și la pacienții operați pentru carcinom pancreatic cefalic.

Din observațiile noastre care arată o amilază cu valori minime în suc intestinal recoltat de la nivelul bontului pancreatic constatăm că fenomene de insuficiență apar și la bolnavii cu cancer pancreatic. Deși unii autori [3] susțin că utilizarea ansei intestinale lungi de 50-60 cm între anastomoza pancreatojejunală și anastomoza coledocojejunală – varianta Parc [4] poate reprezenta un factor important în apariția maldigestiei după montajul Whipple, în cazuistica noastră nu am constatat acest fenomen.

În ceea ce privește insuficiența exocrină după PG deși teoretic refluxul gastric acid poate inactiva enzimele pancreatice rezultând insuficiența exocrină pancreatică precoce, nu au fost găsite diferențe semnificative comparativ cu PJ, totuși pacienții după PG au prezentat mai frecvent steatoză – ca și semn al insuficienței pancreatice exocrine. [6-10]

Există puține studii descrise în literatura de specialitate care să analizeze tehnicile de rezecție pancreatică și refacere a tranzitului digestiv, cele mai eficiente din punct de vedere funcțional. Preocuparea principală a chirurgilor este prevenirea complicațiilor, și în special a fistulei pancreatice.

În duodenopancreatectomia cefalică este necesară efectuarea unei anastomoze pancreato-jejunale sau pancreato-gastrice care să mențină permeabilitatea Wirsung-ului cât mai mult, pentru a evita condițiile de apariție a pancreatitei cronice. Este de preferat protezarea anastomozei pancreatodigestive tot ca și procedeu de profilaxie a insuficienței pancreatice. Multitudinea tehnicilor de refacere a tranzitului digestiv, în special a anastomozelor pancreato-jejunale demonstrează că metoda ideală rămâne încă de studiat.

Concluzii

1. În evoluția postoperatorie a pacienților cu duodenopancreatectomie cefalică indiferent de tipul de anastomoză utilizat în duodenopancreatectomia cefalică, se produce o reorganizare conjunctivă a bontului pancreatic restant.
2. Studiul ecografic și computer-tomografic al pancreasului restant pun în evidență fără excepție modificări de pancreatită cronică.
3. Examenul computer-tomografic cu substanță de contrast permite obținerea unor detalii de finețe asupra conturului, structurii și anturajului pancreatic, care demonstrează existența pancreatitei cronice a bontului restant.
4. Duodenopancreatectomia cefalică demască adeseori o steatoză latentă, insuficiența pancreatică exo- și endocrină subclinică devenind manifestă postoperator, fapt demonstrat de reducerea nivelului amilazelor în suc pancreatic
5. Duodenopancreatectomia cefalică poate constitui un factor decisiv în apariția diabetului, la pacienții cu pancreatită cronică.

Bibliografie

1. BUDIȘCĂ O., COPOTIU C., BUD V. – Rezecții pancreatice – tehnici, rezultate – *Clujul Medical*, 2007, 3:
2. HIRATA K., SATO T., MUKAIYA M – Results of 1001 pancreatic resection for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas – *Amer. J. Clin. Surg.*, 1997, 17: 60-65.

3. KIM S.W., YOUK E.G., PARK Y.H. – Comparison of pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy performed by one surgeon. *World J.Surg.*, 1997, 21:640.
4. ARNAUD J.P., TUECH J.J., CERVI C., BERGAMASCHI R. – Pancreaticogastrostomy compared with pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy, *Br.J.Surg.*, 2000, 87-423.
5. TAKANO S., ITO Y., WATANABEY., YOKOHAMA T., KUBOTA N., IWAI S. – Pancreatico-jejunostomy vs pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy, *Br. J. Surg.*, 2000, 87-423.
6. SCHMIDT U., SIMUNEC D., PISO P., KLEMPNAUER J., SCHLITT H.J. – Quality of Life and Functional Long-Term Outcome After Partial Pancreatoduodenectomy: Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy, *Annals of Surgical Oncology*, 2005, 12:467-472.
7. UCHIDA E., TAJIRI T., NAKAMURA Y., AIMOTO T., NAITO Z. – Relationship Between Grade of Fibrosis in Pancreatic Stump and Postoperative Pancreatic Exocrine Activity After Pancreatico-duodenectomy: With special Reference to Insufficiency of Pancreaticointestinal Anastomosis, *Nippon Medical School* 2002, 69(6), 549-556.
8. KLOPPPEL G., MAILEET B. – Pseudocysts in chronic pancreatitis: a morphological analysis of 57 resection specimens and 9 autopsy pancreata, *Pancreas*, 1991, 6:266-274.
9. FREISS H., MALFERTHEINER P., INSENMANN R., KUHNE H., BEGER H.G., BUCHLER M.W. – The risk of pancreaticointestinal anastomosis can be predicted preoperatively, *Pancreas*, 1996, 12: 202-208.
10. BIRKMEYER J.D., WARSHAW A.L., FINALZSON S.R.G., GROIVE M.R., TOSTESON N.A. – Relationship between hospital volume and late survival after pancreaticoduodenectomy, *Surgery*, 1999, 126:178-183.

Functional and Morphological Correlations in Evolution of Pancreatic Remnant After Pancreaticoduodenectomy

O. BUDIȘCĂ, V. BUD

Abstract

Pancreaticoduodenectomy (PD) has become a standard operation for malignant and benign periampullary diseases. Although the operative mortality of pancreaticoduodenectomy has decreased to less than 4% in hospitals with experience in PD, the leakage of pancreaticointestinal anastomosis still carries a substantial risk of lethal outcome. The aim of this study was to evaluate the relationship between grade of fibrosis in pancreatic stump and postoperative pancreatic exocrine and endocrine activity after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy (PG) vs pancreatojejunostomy (PJ). Data on the postoperative course were registered in 36 patients with PD (PJ, n=24 PG, n=12).

The cut-end of the pancreatic remnant was histologically studied for its grade of fibrosis, type of pancreato-enteric anastomosis, value of the product of volume of drained pancreatic juice and its amylase activity, postoperative serum glucose, were evaluated.

Remission of abdominal pain, gastric acid reflux in patients with PG after PD but a higher incidence of steatorrhea and selective alimentary intolerance. In patients with PJ, there was no further amelioration of preoperative symptoms, except jaundice. The incidence of diabetes mellitus in postoperative period was higher than in preoperative period.

Key words: Pancreaticoduodenectomy, pancreatic stump, fibrosis, complications, endocrine functions, exocrine functions.

ROLUL VARIANTELOR MORFOGENETICE INFORMATIVE IN DIAGNOSTICUL UNOR BOLI GENETICE SI AL UNOR ANOMALII CONGENITALE

MIRELA CRIȘAN , PAULA GRIGORESCU –SIDO

Clinica Pediatrie I “ Axente Iancu “ - Cluj

Rezumat

Intrucât anomaliile structurale minore sau variantele morfogenetice informative (VMI) pot fi sugestive pentru diagnosticul unor sindroame genetice, studiul de față și-a propus ca obiectiv precizarea bolilor diagnosticate în baza acestui caracter , a procentului de confirmare a diagnosticului și a relației dintre numărul VMI /pacient și numărul de pacienți diagnosticați.

Materialul a fost reprezentat de un lot de 312 pacienți cu VMI , selectați dintre 982 pacienți adresați Centrului de Patologie Genetică din Clinica Pediatrie I Cluj .Metodele de lucru au inclus: examenul clinic cu măsurători somatometrice; explorări diagnostice specifice (citogenetice , enzimatic , imagistice) și utilizarea programelor Orphanet , Possum și OMIM.

Au fost decelate 49 dintre cele 56 VMI cunoscute , în total 757 VMI (2,4 VMI/pacient) ; au predominat pacienții cu ≥ 3 VMI (56,7%) . VMI au fost sugestive pentru diagnostic la 71,15% dintre pacienții evaluați (grup A). La aceștia au fost diagnosticate , în ordinea descrescătoare a frecvenței : boli monogenice (33,78 %) , boli cromozomiale (31,08%), anomalii structurale complexe (5,85%), sindroame de contiguitate genică (4,95%)și sindroame cu markeri fenotipici caracteristici(3,15%). Procentul de confirmare a diagnosticului a fost de 72,82% .La restul pacienților(28,85 %) din lot (grup B) VMI nu au fost sugestive pentru diagnostic. La 26,66% dintre aceștia însă, s-au asociat anomalii congenitale structurale majore : cardiace ,renale , cerebrale , digestive .

Corelația pozitivă semnificativă statistic între numărul de VMI /pacient și numărul de pacienți cu diagnostic confirmat atât la grup A cât și la grup B, arată că riscul unor sindroame genetice sau anomalii congenitale majore la un pacient cu VMI crește odată cu numărul acestora

Cuvinte cheie: variante morfogenetice informative , anomalii congenitale structurale, sindrom genetic

Introducere

Anomaliile congenitale structurale minore sunt indicatori ai alterării morfogenezei , constituind fie numai trăsături fenotipice , caracteristice familiilor respective – variante normale- , fie indicii somatice asupra altor anomalii structurale minore sau majore (1,2) . Acestea sunt denumite de către Pinski variante morfogenetice informative (VMI) și sunt definite ca “devieri nesemnificative clinic de la forma morfologică uzuală , care au origine prenatală și care pot avea valoare informativă importantă pentru diagnostic , prognostic și scopuri epidemiologice “. (3)

Anomaliile structurale minore pot fi izolate sau multiple ; se acceptă că prezența a trei sau mai mult de trei astfel de anomalii impune evaluarea atentă a subiectului respectiv pentru decelarea altor anomalii asociate, neaccesibile numai examenului clinic general. Aceste anomalii pot fi prezente la un singur membru al unei familii sau la mai mulți membri ai acesteia , de-a lungul mai multor generații indicând caracterul dominant al acestora . (2,3,4,5,6)

Plecând de la aceste premize , studiul de față și-a propus : precizarea bolilor diagnosticate în baza caracterului sugestiv al VMI , a procentului de confirmare a diagnosticului și a relației dintre numărul VMI/pacient și numărul de pacienți diagnosticați

Material și metode

Materialul de studiu a fost reprezentat de către 312 de copii care prezentau diverse anomalii structurale congenitale minore (146 de băieți și 166 de fete) , cu vârste cuprinse între 2 luni și 18 ani, selectați dintre 982 de pacienți adresați evaluare Centrului de Patologie Genetică din Clinica Pediatrie I Cluj,

Metodele de lucru au cuprins: a) examenul clinic cu consemnarea tuturor anomaliilor minore menționate a avea caracter informativ (7); măsurători somatometrice utilizând parametrii standard (Feingold și colab) (8); fotografierea pacienților; b) examinări radiologice și ultrasonografice, necesare depistării posibilelor anomalii structurale majore asociate; c) examinări necesare încadrării etio-patogenetice : citogenetice (Testul Barr, cariograma bandată), enzimatică , moleculare și serologice alese în funcție de particularitățile clinice ale pacienților ; d) utilizarea programelor Orphanet (9) , Possum (10) , OMIM.(11)

Analiza statistică s-a efectuat prin aprecierea tendințelor variabilelor aleatoare prin analiza regresională , funcție de regresie liniară, apereciind valoarea coeficientului de determinare R^2 .

Rezultate

Lotul studiat a reprezentat 31,77% dintre pacienții adresați pentru evaluare Centrului de Patologie Genetică din Clinica Pediatrie I Cluj.

La pacienții luați în studiu au fost constatate 49 de variante morfogenetice informative , prezentate în funcție de regiunea corpului în care sunt localizate și în ordinea drescrescătoare a frecvenței în aceste regiuni , în tabelul nr I . La cei 312 copii a fost consemnat un număr total de 757 VMI

Tabel I

VMI decelate , localizarea lor și numărul VMI/pacient

	Localizarea VMI	Numar anomalii n	% din numarul totala VMI	Numarul VMI/pacient
I	Regiunea cranio-facială ¹⁾	541	71.46	1,73
II	Regiunea cervicală ²⁾	14	1,84	0,04
III	Regiunea toracică ³⁾	44	5,81	0,14
IV	Membre superioare ⁴⁾	126	16,64	0,40
V	Membre inferioare ⁵⁾	17	2,24	0,05
VI	Regiunea genitală ⁶⁾	8	1,05	0,02
VII	Alte localizări ⁷⁾	7	0,92	0,02
	Total	757	100	2,41

- ¹⁾ epicantus, fante palpebrale oblice supero-extern ,pavilioane jos inserate, grosiere hipotelorism, fante palpebrale oblice infero- intern, palat ogival ,micrognatism, filtrum lung ,dinți cuneiformi, macroglosie, nas aplatizat, sclere albastre, telecantus narine orientate anterior ,exoftalmie ,fontanela anterioară largă ,synophrys,luetă bifidă,apendici preauriculari, ptoză palpebrală ,colobom irian ,blefarofimoză ,pavilioane auriculare hipoplazice, gene intoarse .fisuri transverse ale lobului urechii, fosete preauriculare
- ²⁾ gât scurt, fistulă branhială
- ³⁾ distanța intermamelonară mare, nevi pigmentari, foșeta sacrată,
- ⁴⁾ plică simiană ,brahimetacarpie ,clinodactilie ,sindactilie membrul superior polidactilie, arahnodactilie ,hipoplazia falangelor
- ⁵⁾ brahimetatarsie sindactilie membru inferior polidactilie
- ⁶⁾ hipospadias anterior, hipoplazia labiilor
- ⁷⁾ pete cafe au lait , sinus pinodal

In funcție de numărul VMI , pacienții au fost grupați în 3 subloturi(Tabel II)

Tabel II

Repartiția pacienților în subloturi ,în funcție de numărul VMI

Sublot	Nr VMI	Nr .pacienti	% din totalul pacienților
Sublotul I	VMI unica	51	16,34
Sublotul II	2 VMI	84	26,93
Sublotul III	≥3 VMI	177	56,73
Total		312	100

VMI au constituit un fenotip sugestiv pentru o anumită boală genetică sau pentru o anomalie congenitală structurală complexă la 222 de pacienți (grup A) si nesugestiv la restul de 90 de pacienți (grup B) ,repartiția acestora în funcție de criteriul respectiv și de numărul VMI fiind prezentată în tabelul III

Tabel III

Repartiția pacienților în funcție de prezența/absența caracterului sugestiv pentru diagnostic al VMI

Subloturi	Pacienți cu VMI				Total
	Sugestive pentru o anumită boală genetică / anomalie structurala majora(Grup A)		Nesugestive (Grup B)		
	n	% din sublot	n	% din sublot	n
I	20	39,21	31	60,79	51
II	61	72,61	23	27,38	84
III	141	79,66	36	20,33	177
Total	222	71,15	90	28,85	312

Bolile diagnosticate în baza caracterului sugestiv pentru diagnosticul unor VMI, au fost grupate în următoarele cinci categorii :

- *boli cromozomiale* : trisomie 21 , 13 si 18 , sindrom Turner;
- *boli monogenice* : acondroplazie , discondroplazie, osteogeneză imperfectă, displazie cleido - craniană, sindrom Grieg , sindrom Apert, sindrom Crouzon, sindrom Treachers-Collins , sindrom Marfan , sindrom Ellis van Creveld, sindrom Noonan, sindrom Enlers-Danlos, sindrom

McCune Albright, Neurofibromatoză tip 1 , sindrom Poland, gangliozidoză GM1, mucopolizaharidoze, sindrom Smith-Lemli-Opitz, sindrom blefarofimozei familiale , sindrom Laron, picnodisostoză ;

- *sindroame de contiguitate genică* : sindrom Velo-Cardio- Facial ,sindrom Laurence Bardet-Moon –Biedl, sindrom Wiedemann – Beckwith, sindrom Angelman și sindrom Williams;
- *sindroame genetice cu markeri fenotipici caracteristici* : sindrom Moebius, sindrom Coffin-Syris, sindrom Halermann-Streif, sindrom Melnich–Needles, sindrom Cornelia de Lange și sindrom Seckel ;
- *anomalii structurale complexe* : holoprozencefalie, secvență Pierre- Robin, sindrom Goldenhar- Gorlin , asociere VACTERL și boală amniotică.

Frecvența pacienților la care s-au diagnosticat boli genetice sau anomalii structurale majore în grupul A este redată în figura 1.

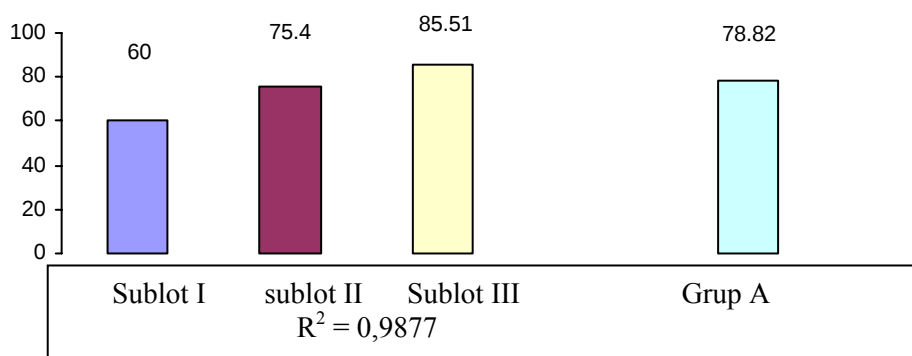
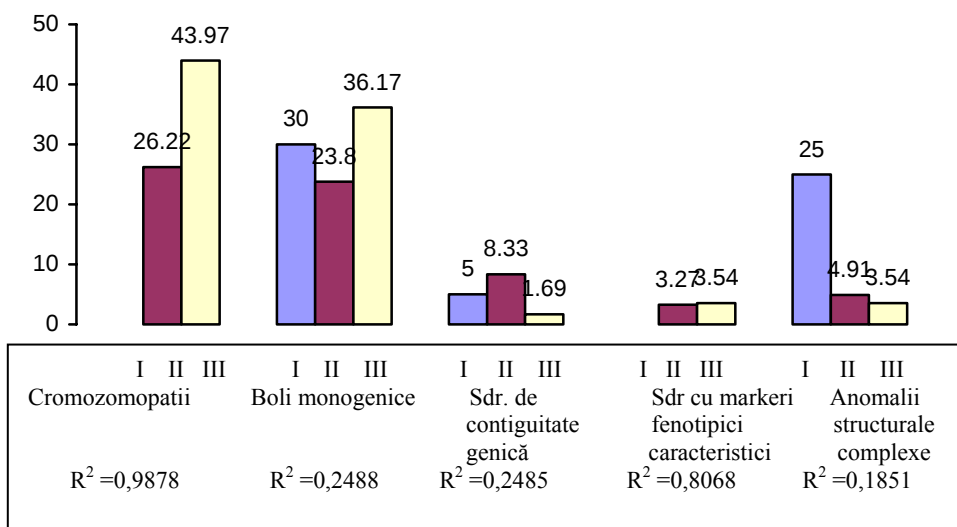


Fig.1 Ponderea pacienților la care s-au diagnosticat boli genetice sau anomalii structurale majore în cele cele trei subploturi ai grupului A

Frecvența celor cinci categorii de boli diagnosticate în grupul A (global și pe subploturi) și procentul de confirmare a diagnosticului în aceste boli sunt reprezentate în figurile 2 și respectiv 3



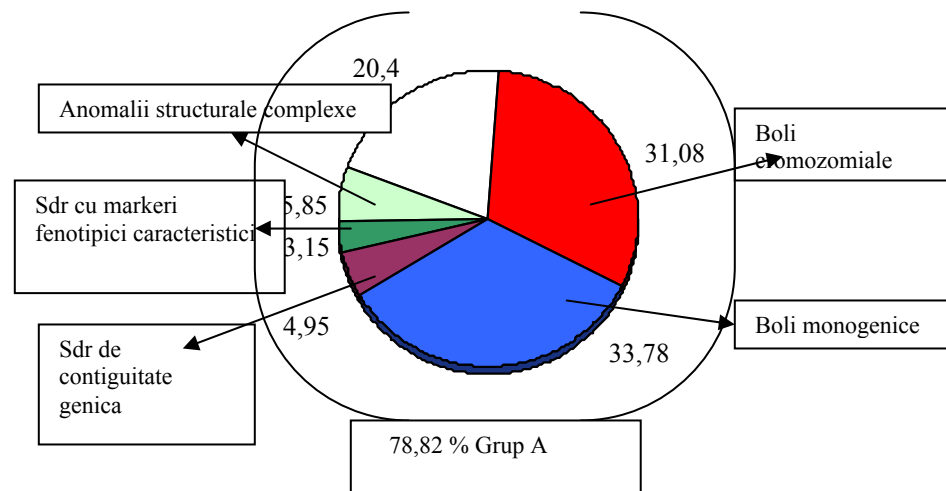


Fig 2 Ponderea pacientilor celor cinci categorii de boli genetice diagnosticate in grupul A

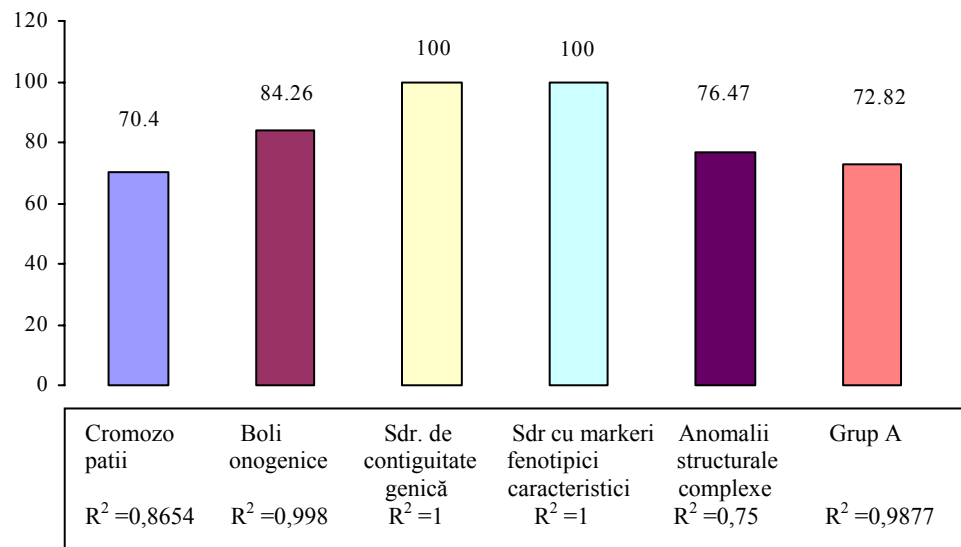


Fig 3 Procentul de confirmare al diagnosticului în categoriile de boli diagnosticate

Dintre cei 90 de pacienți (grup B) la care VMI decelate nu au fost sugestive pentru diagnosticul unor boli genetice , 24 pacienți (26,66%) au asociat anomalii structurale majore (tabelul IV)

Tabel IV. Pacienți cu VMI nesugestive pentru o anumită boala genetică
(Grup B)

Sublot	Anomalii structurale majore				Total
	Prezente		Absente		
	n	%	n	%	
I B	6	19,35	25	80,64	31
II B	6	26,08	17	73,91	23
IIIB	12	33,33,	24	66,66	36
TOTAL	24	26.66	66	73.33	90

Discuții

Anomaliile structurale minore sunt numeroase. Mehes precizează 56 astfel de anomalii (4) , două treimi dintre acestea interesând regiunea cranio- facială și membrele .Studiul nostru relevă prezența a 49 dintre cele 56 VMI confirmate(număr total 757 , respectiv 2,4 VMI/pacient) , acestea fiind localizate la nivelul regiunii cefalice, urmate în ordinea descrescătoare a frecvenței la nivelul extremităților membrelor superioare , nivelul regiunii toracice, extremităților membrelor inferioare, regiunii cervicale, genitale și tegumentare (tabel I)

Anomaliile structurale minore apar frecvent în populația generală , apreciindu-se că o singură anomalie minoră poate apare la 15 % dintre nou- născuți , prezența a două sau mai multe anomalii constatându-se însă la numai 1% , respectiv 0,5 % dintre aceștia (5,14,15,16). Repartiția pacienților evaluați în acest studiu, în funcție de numărul VMI arată o preponderență a pacienților cu ≥ 3 VMI (56,7%),discordanța față de datele consemnate în literatură explicându-se prin caracterul selecționat al lotului, format din pacienți adresați pentru evaluare Centrului de Patologie Genetică. (tabel II)

Este cunoscut că prezența unui ansamblu de anomalii minore poate constitui doar o trăsătură caracteristică membrilor unei familii sau poate alcătui un fenotip particular , fiind marker somatic principal în detectarea unor sindroame genetice. În studiul de față, 222 pacienți (**grup A**) , reprezentând 71,15% din lot (preponderent cu 2 sau ≥ 3 VMI prezentau un tablou clinic sugestiv pentru o boală cromozomială, monogenică ,sindrom de contiguitate genică , sindrom cu markeri fenotipici fenotipici caracteristici sau anomalii structurale complexe. La restul de 90 pacienți (28,85%din lot) care prezentau una sau mai multe anomalii structurale minore , fenotipul nu era sugestiv pentru un anumit sindrom genetic (grup B) (tabel III).

Se remarcă faptul că diagnosticul sugerat de VMI la cei 222 pacienți din grupul A a fost confirmat la 175 dintre aceștia, reprezentând 78,82% din grup (fig 1). Frecvența pacienților cu diagnostic confirmat crește progresiv în cele 3 subloturi 60%, 75,40% și respectiv 85,8% existând o corelație pozitivă statistic semnificativă între numărul de VMI (criteriu de selecție pentru cele 3 subloturi)și frecvența pacienților diagnosticați $-R^2=0,9877$.

Categoriile de boli diagnosticate în grupul A au fost în ordinea descrescătoare a frecvenței : boli monogenice , boli cromozomiale, anomalii congenitale structurale complexe ; sindroame de contiguitate genică și sindroame cu markeri fenotipici caracteristici , prezente la 33,7%, 31,08%, 5,85%, 4,95% și respectiv 3,15 % (fig 2). Între frecvența pacienților diagnosticați și numărul VMI (criteriu de selecție a celor 3 subloturi) există o corelație pozitivă statistic semnificativă în bolile cromozomiale și în sindroamele genetice cu markeri fenotipici caracteristici ($R^2 = 0,9879$ și respectiv 0,8068) –fig 2. Observația noastră se alătură datelor din literatura de specialitate care arată că cu cât numărul VMI este mai mare cu atât este mai probabilă prezența unui sindrom genetic .

În cadrul bolilor cromozomiale remarcăm un pacient născut, la care cariograma a confirmat diagnosticul de trisomie 21 și care prezenta numai 2 VMI (oblicitatea în sus și în afară a fanțelor palpebrale și epicantus), orientative pentru trisomia 21, în absența altor semne mai sugestive (macroglia, șanțul palmar unic, malformații viscerale sau osoase).

Din observația pacienților cu boli monogenice, se remarcă faptul că sclerele albastre prezente la 9 pacienți s-au asociat la 6 dintre aceștia cu fracturi spontane, constituind markerul fenotipic principal în precizarea diagnosticului de osteogeneză imperfectă. Observația noastră se alătură altor studii care menționează acest aspect (18)

În ceea ce privește diagnosticul sindroamelor de contiguitate genică sau al sindroamelor cu markeri fenotipici caracteristici, acesta s-a bazat pe tabloul clinic caracteristic fiecărei entități în parte. În prima categorie, ilustrăm cu cazul pacientei care prezenta hipertelorism, gene lungi și încurbate, macrostomie, protruzia limbii, la care s-a asociat ulterior sindrom convulsiv, episoade de râs nemotivat și retard neuro-motor, semne caracteristice sindromului Angelman (fig 4) (19)



Fig 4 DI, 8 luni Sdr Angelman

Sprâncenele groase, synophrisul, genele lungi și incurbate, baza nasului deprimată, narinele orientate anterior, filtrul lung, buza superioară subțire, comisurile bucale coborâte asociate cu modificări cutanate și sindrom convulsiv, constatate prezente la o pacientă, au constituit tabloul clinic, descris în literatura de specialitate ca specific sindromului Cornelia de Lange (fig5)(20)



Fig 5. MM, 10 luni, Sdr Cornelia de Lange

Anomaliile structurale complexe au corespuns secvențelor, anomaliilor unui câmp comun de dezvoltare și bolii amniotice. În această categorie remarcăm incidența crescută a formațiunilor dermoide preauriculare (9 pacienți), constituindu-se la 5 pacienți ca unul din semnele importante în diagnosticul sindromului Goldenhar- Gorlin

Procentul de confirmare a diagnosticului a fost foarte bun (72,82%) , cu limite cuprinse între 70,4 – 100% în cele cinci categorii de boli genetice (fig 3)

În **grupul B** , format din 90 de pacienți (28,85%) la care VMI nu sugerau un diagnostic de boală, evaluarea radiologică și imagistică a decelat totuși prezența asociată a unor anomalii congenitale structurale majore la un număr de 24 de pacienți , reprezentând 26,66% din grup. Acestea au fost în ordinea descrescătoare a frecvenței următoarele : anomalii cardiace, renale, anomalii cerebrale, chiste branhiale) cheilopalatoschizis și anomalii digestive la 12;5; 3; 2 ; 1 și respectiv 1 dintre pacienți .

Remarcăm asocierea frecventă la 6 dintre cei 8 pacienți cu anomalii minore ale pavilioanelor auriculare (fosete preauriculare, hipoplazia lobului auricular) a chisturilor branhiale și a anomaliilor renale la 2 și respectiv 4 dintre aceștia .

Studii referitoare la incidența asocierii anomaliilor minore cu anomalii majore au arătat că în prezența unei singure anomalii minore asocierea unei anomalii majore este neglijabilă ; în prezența a doua anomalii minore riscul asocierii unei anomalii majore este de 5 ori mai mare și în prezența a trei anomalii minore riscul asocierii unei anomalii majore este de 90% (3,15,16,17) Constatările noastre se suprapun datelor din literatură, la pacienții **grupului B** remarcându-se o creștere semnificativă (fig 6) a anomaliilor congenitale majore în funcție de numărul de VMI prezente.

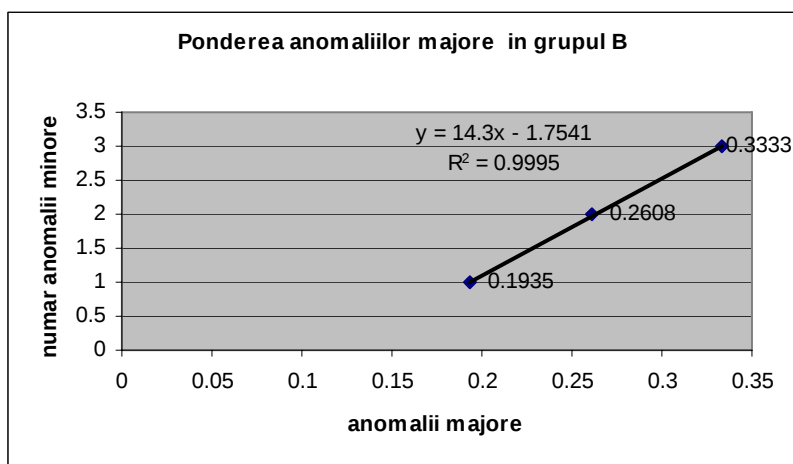


Fig 6. Ponderea anomaliilor majore în grupul B

Concluzii

VMI au fost prezente la 31,77 % dintre pacienții adresați Centrului de Patologie Genetică din Clinica Pediatrie I Cluj, în număr de 2,41 VMI/ pacient

VMI au fost sugestive pentru diagnosticul unei boli genetice (boli cromozomiale; boli monogenice; sindroame de contiguitate genică și sindroame cu markeri fenotipici caracteristici) sau anomalii structurale complexe la 71,15% din lotul evaluat . Procentul de confirmare a fost bun 72,82%

La pacienții la care VMI nu sugerau un astfel de diagnostic (28,82 % din lot) s-au asociat în proporție de 26,66 % anomalii congenitale structurale majore : cardiace , renale crerebrale s.a

În ambele situații a existat o corelație pozitivă statistic semnificativă între numărul VMI/pacient și numărul de pacienți cu diagnostic confirmat .

Bibliografie

1. AASE JM. : *Dysmorphologic diagnosis for the pediatric practitioner*. Pediatr Clin North Am. 1992;39(1):135-56
2. GRIGORESCU-SIDO P. : *Anomalii congenitale structurale. Dismorfologie* . In Grigorescu-Sido P :Tratat elementar de Pediatrie ed Casa Cartii de Stiinta Cluj , 2000, vol 4 :128 -134
3. PINSKY L : *Minor congenital anomalies : organization, recommendations, and prefatory comments on individual submissions by workshop members* Prog. Clin Biol Res. 1985 ;39-44
4. MEHES K : *Informative morphogenetic variants (minor congenital anomalies)* Orvosi Hetilap 1986;127(49) : 3001-3
5. JONES KL : *Minor Anomalies* .In Jones KL : Smith's recognizable Patterns of Human Malformations, ed . a 5-a Philadelphia ;1997; 726-746
6. LEPPIG K A , WERLER MM, CANN CI, COOK CA, HOLMES LB : *Predictive value of minor anomalies .I Associations with major malformations* J. Pediatrics . 1987 ; 110(4): 531-537
7. HOLMES LB, KLEINER BC,LEPPIG KA, CANN CI, MUNOZ A, POLK BF : *Predictive value of minor anomalies : II Use in cohort studies to identify teratogenes* Teratology .1987 ;36(3) : 291-7 rezumat Medline
8. MURRAY FEINGOLD MD, WILLIAM H : *Normal Values For Selected Physical Parameters :an aid to Syndrome Delineation* Birth Defects 1974 :vol X Nr. 13
9. ORPHANET -www.orphaned.infobiogen.fr
10. POSSUM - www.possum.net.au
11. OMIM- Online Mendelian Inheritance in Man [http:// www.ncbi.nih.gov](http://www.ncbi.nih.gov).
12. COHEN MM , Jr : *Craniofacial disorders* . In Rimoin D.L, Connor J.M, Pyeritz RE, Korf BR eds: Principles and Practice of Medical Genetics ,4th ed Churchill Livingstone ,2002 , vol 1 : 3689 - 3696
13. PELTZ L : *Informative Morphogenetic and Phenogenetic variants in Children with Cleft lip/ Cleft palate* . American Journal of Medical Genetics 1996 ; 63 :305-309
14. HUNTER AG : *Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs*. Canadian Medical American Journal. 2002 ;167(4):367-72.
15. MEHES K : *Morphogenetic variants in parents of children with recessive malformation* . Kinderarztl Prax. 1990 ;58(3) :125-9.
16. LATOS-BIELENSKA A, MATERNA-KIRYLUK A; PRCM Working Group. *Polish Registry of Congenital Malformations - aims and organization of the registry monitoring 300 000 births a year*. J Appl Genet. 2005;46(4):341-8.
17. A HUDGINS : *The Importance of Minor Anomalies in the Evaluation of the Newborn* Neoreviews.2003; 4: 99-104.
18. RAUCH F, GLORIEUX FH.: *Osteogenesis imperfecta*. Lancet 2004; 363(9418):1377-85.
19. M FERNANDEZ VEIGA, M B PEREIRA TORALLES : *Neurological manifestation and genetic diagnosis of Angelman, Rett and Fragile-X syndrome* Pediatr (Rio J) 2002;78(Supl.1):55-62
20. CAKSEN H, KURTOGLU S, CESUR Y, OZTURK A.:*An analysis of seven infants with Brachmann-de Lange syndrome, of whom two identical twin sisters*. Genet Couns. 2001;12(4):373-7.
21. MÉHES K, PINTÉRA : *Minor morphological aberrations in children with isolated urinary tract malformations* .European Journal of Pediatrics 1990, 149, Number 6 / :399-402

22. MILLER TD, METRY D.: *Multiple accessory tragi as a clue to the diagnosis of the oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) syndrome* J Am Acad Dermatol. 2004;50(2 Suppl):S11-3.
23. RY. WANG, MD, DAWN L. EARL, RN, R O. RUDER, JM. GRAHAM JR, *Syndromic ear anomalies and renal ultrasounds* Pediatrics. 2001;108(2): E32
24. KOHELET D, ARBEL E. *A prospective search for urinary tract abnormalities in infants with isolated preauricular tags.* Pediatrics. 2000;105(5):E61

Role of informative morphogenetic variants in diagnosis of several genetic diseases and congenital anomalies

MIRELA CRIȘAN , PAULA GRIGORESCU –SIDO

Abstract

Because minor structural anomalies or informative morphogenetic variants (IMV) may be suggestive for the diagnosis of several genetic syndromes, the present research aims to identify the diseases diagnosed on the basis of this feature, to establish the proportion of confirmed diagnosis and the correlation between number of IMV/patient and number of diagnosed patients.

The study group included 312 patients with IMV, selected from 982 patients assessed at the Center of Genetic Diseases in the Ist Pediatric Clinic Cluj . Study methods consisted in: physical examination with anthropometrical measurements, specific diagnostic assessment (cytogenetic, enzymatic, imagistic) and perusal of Orphanet, Possum and OMIM programs.

49 out of the 56 known IMVs were revealed, with a total of 757 IMVs (2.4 IMV/patient); patients with ≥ 3 IMVs were prevalent (56.7%). IMVs were suggestive for diagnosis in 71.15% of assessed patients (group A). In this group of patients the following diseases were diagnosed, in decreasing range of frequency: monogenic diseases (33.78%), chromosomopathies (31.08%), complex structural anomalies (5.85%), genic contiguity syndromes (4.95%) and syndromes with characteristic phenotypic markers (3.15%). Percentage of confirmed diagnosis was as high as 72.82%. In the remainder of the study group members (28.85%), included in group B, IMV were not suggestive for the diagnosis. However, in 26.66% of these patients, major structural anomalies were associated, as follows: cardiac, renal, cerebral and digestive anomalies.

Statistically significant positive correlation between number of IMV/patient and number of patients with confirmed diagnosis, both in group A and group B, highlights that the risk of genetic syndromes or major congenital anomalies in an IMV patient increases with their number.

Keywords: informative morphogenetic variants, structural congenital anomalies, genetic syndrome

STUDIU PRIVIND RELAȚIA DINTRE STATUSUL PONDERAL ȘI RISCUL DE APARIȚIE A CANCERULUI DE SÂN POSTMENOPAUAL

BOGDANA NĂSUL, DANIELA CURȘEU, NINA CIUCIUC, CARMEN IONUȚ

Catedra de Sănătatea Mediului, U.M.F. "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Datele din literatură sugerează că obezitatea și supraponderea măresc incidența cancerului de sân din postmenopauză și frecvența recurențelor acestuia. Lucrarea de față a examinat relația dintre obezitate și riscul cancerigen mamar printr-un studiu epidemiologic caz-martor aplicat unui lot de 223 paciente cu cancer mamar și 207 femei martor. Din studiul nostru iese în evidență relația de asociere semnificativ statistică dintre cancerul de sân din postmenopauză și obezitate ($OR=2,06$, $p<0,05$). Această observație este importantă deoarece spre deosebire de alți factori de risc recunoscuți pentru apariția cancerului mamar (genetici, hormonodependenți : numărul de nașteri, vârsta la prima sarcină, vârsta menarhei, vârsta menopauzei, etc) obezitatea constituie un factor de risc ce poate fi modificat, prin adoptarea unui stil de viață sănătos.

Cuvinte cheie : obezitate, suprapondere , cancer mamar, factor de risc.

Introducere

Cancerul de sân reprezintă cea mai frecventă localizare a cancerului la femei și totodată prima cauză de mortalitate prin cancer la femei (1). Este recunoscută etiologia multifactorială a cancerului de sân. Pentru o mare parte dintre cazuri factorii hormonodependenți joacă un rol central. Pentru un număr mic de cazuri, antecedentele familiale de neoplazii constituie un predictor important al riscului, dar pentru majoritatea neoplasmelor etiologia rămâne necunoscută. Anumiți determinanți ai riscului sunt relaționați dietei și se consideră că efectul lor maxim se exprimă de timpuriu în cursul vieții (din pubertate) (2). Între 11-30% dintre neoplasmele mamare sunt atribuite obezității. Stilul de viață sănătos cu menținerea greutateii corporale, activitatea fizică regulată și evitarea consumului de alcool poate preveni 10-20% dintre cazurile de cancer de sân (3).

Studiul de față face parte dintr-o cercetare mai amplă asupra relației dintre cancerul de sân și factorii alimentari asociați, desfășurat la Catedra de Sănătatea Mediului în colaborare cu Institutul Oncologic "Ion Chiricuță" din Cluj-Napoca. (4)

Scopul prezentului studiu a fost de a evalua riscul de apariție a cancerului mamar postmenopauzal în relație cu statusul ponderal a populației.

Material și metodă

Pentru atingerea scopului propus s-a recurs la un studiu epidemiologic caz-martor. Au fost luate în studiu 223 paciente cu cancer mamar spitalizate în Institutul Oncologic "Ion Chiricuță" din Cluj Napoca, cu vârsta medie de $53,02 \pm 9,40$ ani.. Martorele sunt paciente ce au prezentat alte patologii decât cea studiată sau femei aparent sănătoase din zonele geografice de proveniență a cazurilor, cu vârsta medie de $55,3 \pm 10,01$ ani.

Investigarea statusului ponderal a constat în măsurarea unor parametri direcți: înălțimea și greutatea și calcularea unui parametru antropometric derivat : indicele de masă corporală (sau indicele Quetelet). Măsurătorile au fost făcute pe subiecți dezbrăcați, în microclimat optim de confort. Înălțimea a fost măsurată cu antropometrul Martin, iar greutatea cu ajutorul cântarului de persoane a cărei sensibilitate (de 100g) și exactitate (de 1 kg) a fost verificată în prealabil.

În funcție de valoarea indicelui de masă corporală (IMC) obținută subiecții investigați au fost încadrați în următoarele categorii:

- normoponderali cu $IMC < 24,9$;
- supraponderali cu $IMC = 25 - 29,9$;
- obezi cu $IMC > 30$.

Procesarea datelor a constat în:

- 1 calculul indicelui de masă corporală pentru fiecare subiect separat, după formula: $IMC = G / I^2$ (kg/m^2);
- 2 calculul mediei aritmetice și a deviației standard pentru toți parametrii studiați;
- 3 calculul cotei riscului de apariție a cancerului de sân în raport cu parametrii antropometrici investigați, cu ajutorul lui odds ratio.

S-au considerat diferențe semnificative statistic între cele două loturi atunci când valoarea lui $p < 0,05$. Informațiile obținute au fost prelucrate în Microsoft Excel 2000 și Epiinfo versiunea 3.3.2 .

Rezultate

Analiza parametrilor investigați a pus în evidență câteva aspecte mai importante. În ceea ce privește parametrii antropometrici direcți mășurați (înălțimea și greutatea) s-a constatat o diferență semnificativă statistic a mediei aritmetice între cele două loturi. Pacientele cu cancer mamar s-au dovedit a avea atât greutatea cât și înălțimea medie semnificativ mai mare decât martorele (tabelul nr.1).

Tabelul nr.1 Înălțimea și greutatea medie la loturile studiate

Variabila	Cazuri	Martori	p-value
Greutatea (kg)	$72,05 \pm 13,79$	$69,31 \pm 11,61$	0,02
Înălțimea (m)	$163,37 \pm 6,45$	$161,54 \pm 6,09$	0,01

Cu toate acestea calculul indicelui de masă corporală mediu la loturile studiate, nu a prezentat diferențe semnificativ statistice. Media aritmetică a indicelui Quetelet este cuprinsă între 25 și 30 atât pentru pacientele cu cancer de sân cât și pentru femeile martor (tabelul nr.2)

Tabelul nr. 2 Indicele de masă corporală mediu al celor două loturi

Variabila	Cazuri	Martori	p-value
IMC kg/m ²	27,18 ± 5,11	26,43 ± 4,15	0,09
IMC postmenopauzal kg/m ²	27,26 ± 5,06	26,36 ± 4,02	0,06

Analiza stratificată a valorii indicelui de masă corporală pune în evidență însă diferențe importante între cele două loturi. Astfel în ceea ce privește distribuția subiectelor pe cele trei intervale stabilite, testul chi pătrat arată diferențe semnificative statistic ($\chi^2 = 8,75$ și $p = 0,013$). Așa cum reiese și din tabelul nr.3, dacă frecvența cazurilor cu normopondere (IMC<24,9) este sensibil egală între cele două loturi, obezitatea (IMC>30) apare cu o frecvență net superioară la pacientele cu cancer mamar (27,72%) comparativ cu cele din lotul martor (15,53%) .

Tabelul nr. 3 Distribuția pacienților în funcție de IMC (kg/m²)

IMC (kg/m ²)		< 24,9	25 - 29,9	> 30
Cazuri	Nr.	67	66	51
	%	36,41	35,87	27,72
Martori	Nr.	59	77	25
	%	36,65	47,83	15,53

Calcularea cotei riscului (OR) pentru cele trei nivele ale indicelui de masă corporală stabilite (tabelul nr.4) suține rolul obezității ca posibil factor de risc pentru apariția acestei patologii (OR=2,09 și $p = 0,009$). Pentru normo- și suprapondere studiul nostru nu a pus în evidență o asociere semnificativă statistic cu cancerul de sân ($p > 0,05$).

Tabelul nr.4 Odds ratio și obezitatea postmenopauzală

IMC kg/m ²	OR	CI 95%	p value
< 24,9	0,99	0,62 - 1,57	0,95
25 - 29,9	0,61	0,39 - 0,96	0,06
> 30	2,09	1,18 - 3,69	0,009

Discuții

Obezitatea reprezintă o problemă de sănătate publică și totodată o condiție comorbidă asociată cancerului (6). Prevalența acesteia este în creștere, asistăm de fapt la o epidemie. Obezitatea este consecința balanței energetice pozitive care apare fie datorită reducerii activității fizice fie urmarea alimentației excesive sau dense caloric. Un studiu anterior efectuat aceluiași lot pune în evidență, similar datelor din literatură, rolul excesului caloric alimentar ca factor de risc pentru apariția cancerului de sân (4). Tot acest studiu relevă faptul că aportul alimentar crescut de grăsimi, carne roșie și preparate și lapte aduce după sine creșterea riscului cancerigen mamar (4). Relația dintre o masă corporală mare și riscul cancerigen la femei este mai evidentă în cazul cancerului de endometru, sân (postmenopauză), rinichi sau colorectal (7).

Există mecanisme biologice plauzibile care susțin relația dintre cancerul mamar din postmenopauză și obezitate. Femeile obeze prezintă nivele crescute de hormoni estrogeni endogeni datorită conversiei androstendionei în estrogen în țesutul adipos. Nivelele crescute de hormoni circulanți estrogeni stimulează creșterea și dezvoltarea neoplasmelor mamare hormonodependente (8). O altă ipoteză formulată ar fi că obezitatea se asociază cu nivele crescute de insulină circulantă și de insulin – like growth factor (IGF) care acționează ca și mitogeni (9).

Deși rezultatele studiului de față au aratat că la populația feminină din zona noastră geografică predomină supraponderea, totuși aceasta nu s-a dovedit a fi un factor de risc pentru cancerul mamar. De asemenea, nici normoponderea nu pare să constituie un factor de protecție pentru această patologie. În schimb obezitatea crește semnificativ probabilitatea de apariție a cancerului de sân după menopauză (OR = 2,09; p = 0,009). Dat fiind faptul că etiologia cancerului mamar este multifactorială riscul reprezentat de obezitate trebuie interpretat în contextul existenței celorlalți determinanți ai neoplasmului. Este posibil ca obezitatea să mărească un risc deja existent sau să mărească frecvența recurențelor (10).

Rezultatele obținute prin studiul nostru pune în evidență importanța stilului de viață sănătos, cu combaterea sedentarismului și creșterea aportului de legume, fructe și derivate de cereale integrale și respectiv reducerea consumului alimentelor bogate în grăsimi, dense caloric (11). Studiile anterioare efectuate pe același lot au arătat efectul protector realizat de consumul adecvat de legume și fructe (12). Cu toate că obezitatea poate fi considerată în acest fel un factor de risc modificabil, schimbarea stilului de viață a unei populații nu este ușor de realizat în practică, fiind nevoie ca educația pentru sănătatea populației să înceapă cât mai de timpuriu, din copilărie.

Concluzii

1. Parametrii antropometrici direcți: înălțimea și greutatea s-au dovedit a avea valori semnificativ mai mari în cazul pacientelor cu cancer de sân față de femeile din lotul martor.
2. Analiza stratificată a valorii indicelui de masă corporală a pus în evidență faptul că obezitatea (nu și normo- sau supraponderea) reprezintă factor de risc pentru apariția cancerului mamar postmenopauzal.
3. Studiul de față susține încă o dată importanța stilului de viață sănătos, cu evitarea câștigului ponderal și menținerea unei activități fizice constante pentru reducerea riscului cancerigen mamar.

Bibliografie

1. B C.PENCE, D M. DUNN: *Nutrition and Women's Cancers*, CRC Press,2000.
2. S DE ASSIS, L HILAKIVI-CLARKE: Timing of Dietary Estrogenic Exposures and Breast Cancer Risk. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 2006, 1089: 14-35.
3. ***WORLD CANCER RESEARCH FUND/American Institute of Cancer Research: *Food, Nutrition and The Prevention of Cancer: A Global Perspective*. 1997 Washington
4. NĂSUI B: *Particularități ale modelului alimentar în relație cu cancerogeneza (mamară)*, teza de doctorat, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, iunie 2007.
5. SIZER S.F., WHITNEY E.N. *Nutrition concepts and controversies*. Ninth edition. Wadsworth Publishing Company 2003.
6. POLEDNAK AP. Trends in incidence rates for obesity-associated cancers in the U.S. *Cancer Detection and Prevention* 2003; 27(6):415–421.

7. KRITCHEVSKY D. Diet and cancer: What's next? *Journal of Nutrition* 2003; 133 (11 Suppl 1):3827S–3829S.
8. LAHMANN PH, LISSNER L, GULLBERG B, OLSSON H, BERGLUND G. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: The Malmo Diet and Cancer Study. *International Journal of Cancer* 2003; 103(2):246–252.
9. BIANCHINI F, KAAKS R, VAINIO H: Overweight, obesity and cancer risk. *Lancet Oncology*, 2002, 3(9): 565-574.
10. PETRELLI JM, CALLE EE, RODRIGUEZ C, THUN MJ. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of U.S. women. *Cancer Causes and Control* 2002; 13(4):325–332.
11. VAINIO H, BIANCHINI F. IARC handbooks of cancer prevention. Volume 6: *Weight control and physical activity*. Lyon, France: IARC Press, 2002.
12. BOGDANA NĂSUI, CARMEN IONUȚ, DANIELA CURȘEU: Legumele și fructele –factori de protecție în cancerogeneza mamară, *Clujul Medical*, Vol. LXXX nr.1, 2007, p.88-93.

Study concerned the relationship between the ponderal status as a risk factor for the postmenopausal breast cancer

BOGDANA NĂSUI, DANIELA CURȘEU, NINA CIUCIUC, CARMEN IONUȚ

Abstract

Overweight and obesity increase the incidence of breast cancer and the frequencies of recurrences are suggested by the evidence. Using a case control study it was examined the relationship between the obese women and breast cancer risk. The study was conducted among 223 women with breast cancer and 211 controls. The results show a link between obesity and postmenopausal breast cancer risk (OR = 2.06, p = 0.009). Those results are important because obesity is a risk factor that can be changed, adopting a healthy life style, rather other risk factors are unchangeable (genetic factors, nulliparity, early menarche, age at menopause, age at first birth etc.)

Key words: obesity, overweight, breast cancer, risk factor.

EFICACITATEA ANTIANGINOASĂ A NICORANDILULUI IN ANGINA PECTORALĂ STABILĂ

LUMINIȚA LĂȚEA

“Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca

Rezumat

Nicorandilul (Ikorel) apartine clasei numite activatori ai canalelor de potasiu care sunt caracterizati prin proprietatile arteriolo si venodilatatoare, conferind o nouă cale de tratament a anginei pectorale stabile . Scopul studiului a fost de a compara eficacitatea antianginoasă a Nicorandilului comparativ cu cea a unui nitrit retard la pacienți cu angină pectorală stabilă . Studiul a fost efectuat la 30 pacienti cu angină pectorală stabilă de efort, la cabinet cardiologie CDT Cluj Napoca pe o perioadă de 3 luni. Efectul antianginos s-a obtinut prin reducerea episoadelor anginoase. Rezultatele acestui studiu constituie o dovadă favorabilă asupra utilizării activatorilor canalelor de potasiu , în special a Nicorandilului în tratamentul anginei pectorale de efort. Nicorandilul oferă siguranță si eficiență ca agent antianginos.

Cuvinte cheie: Nicorandil , ischemie miocardica, angina pectorala stabilă , ISDN

Introducere

Nicorandilul, ca reprezentant al clasei activatorilor de potasiu este un vasodilatator mixt , cu un puternic efect vasodilatator atât pe sectorul arteriolar , scăzând rezistența vasculară periferică , cât și pe sistemul venos de capacitanță. Astfel se realizează o scădere atât a presarcinii cât și a postsarcinii, având ca rezultat o creștere a aportului de oxigen, cu scăderea consumului de oxigen miocardic, fără creșterea nevoilor miocardice de oxigen.(1,2) Efectul vasodilatator se datorează creșterii conductanței membranelor pentru potasiu. Asupra coronarelor are acțiune puternică vasodilatatoare , atât pe cele sănătoase cât și pe cele stenozate (pe stenoza fixa cât și pe cea dinamică). Produce un efect dozo-dependent pe fluxul sanguin coronarian cu o semnificativă vasodilație pe majoritatea coronarelor (8) Scopul studiului a fost de a compara eficacitatea antianginoasă a Nicorandilului(Ikorel) cu cea a unui nitrit retard (Maycor retard) la pacienti cu angină pectorală stabilă.

Metoda

Studiul a inclus 30 de pacienți cu angină pectorală stabilă de efort, și s-a efectuat la cabinetul de cardiologie din cadrul CDT Cluj Napoca, pe o perioadă de 3 luni. Au fost incluși în studiu pacienți cu angină pectorală stabilă de effort, cu afectare coronariană semnificativă și cu test de efort pozitiv. Vârsta medie a pacienților a fost $50,8 \pm 2$ ani . La acești pacienți s-a interupt tratamentul inițial cu o săptămână anterior începerii studiului, apoi s-au efectuat 2 săptămâni de tratament placebo pentru a se verifica stabilitatea anginei. Studiul a cuprins 3 grupe de pacienți:

1. grupul de control - 10 pacienți tratați placebo
2. grupul ischemic - 10 pacienți tratați cu Nicorandil (Ikorel 30-40 mg/ zi)
3. grupul ischemic- 10 pacienți tratați cu ISDN (Maycor retard 60-120 mg/zi)

Parametrii evaluați au fost : frecvența atacurilor anginoase, consumul de NTG/ zi, frecvența cardiacă , TA, ischemia EKG- modificările segmentului ST, unda T, la testul de efort.

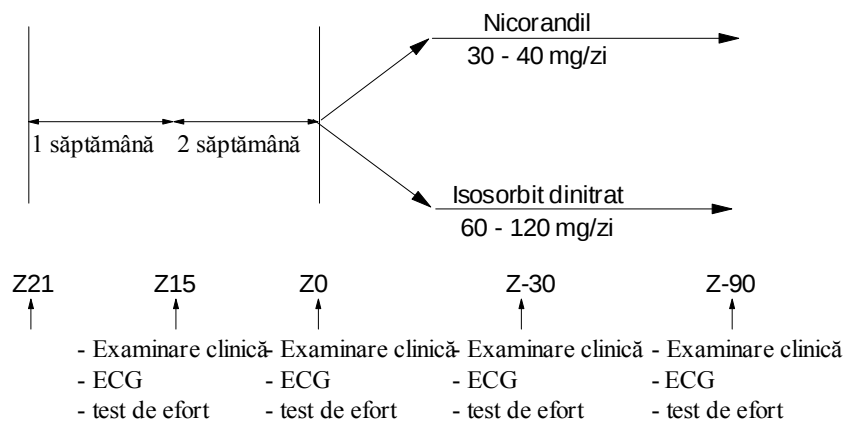
Au excluși din studiu pacienții cu:

- o afecțiuni hematologice (anemii severe , neutropenii)
- o valvulopatii severe
- o afecțiuni renale cu IRC (creatinină >2mg %)
- o afecțiuni maligne
- o colagenoze
- o afecțiuni hepatice cu insuficiența hepatică

Repartiția pacienților în funcție de sex a fost 65% bărbați și 35% femei.

Repartiția pacienților în funcție de antecedentele heredo-colaterale, a fost : 70% relatează existența antecedentelor heredocolaterale cardiovasculare și metabolice, restul de 30% au antecedente fără importanță.

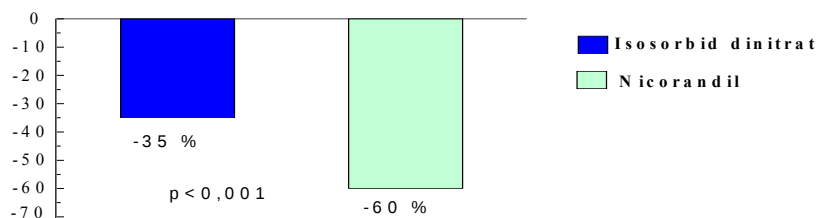
Designul studiului:



Rezultate

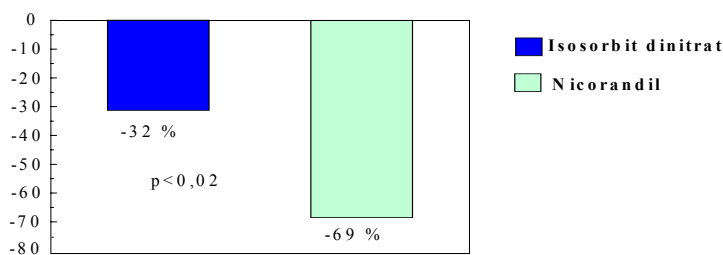
După 3 luni de tratament numărul atacurilor anginoase a fost redus evident mai mult la grupul tratat cu Nicorandil (-60%) față de cel tratat cu ISDN (-35%) ($p < 0,0001$).

Atacuri anginoase (% reducere / săptămână)



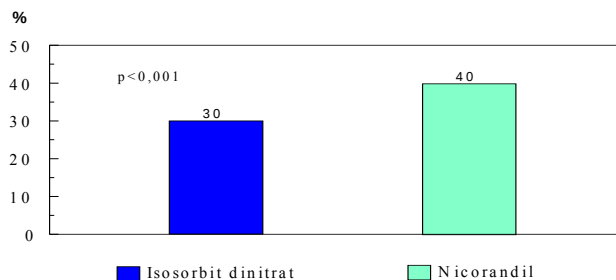
Consumul de nitroglicerină a fost redus de asemenea într-o măsură mai mare de Nicorandil (-69 %) față de Isosorbid dinitrat (-32 %) ($p < 0,02$).

Consumul de nitroglicerină (% reducere/ săptămână)



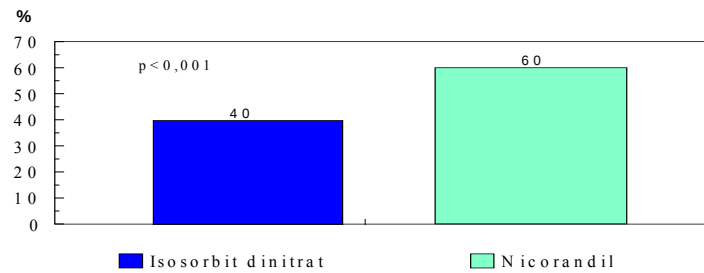
În ce privește testul de efort, studiul efectuat a arătat o creștere a duratei testului de efort semnificativ mai mare la grupul tratat cu Nicorandil (+ 40 %), față de grupul tratat cu Isosorbid dinitrat (+30 %) ($p < 0,001$).

Test de efort (% ameliorare)



S-a constatat creșterea timpului până la apariția subdenivelării de 1 mm a segmentului ST la grupul tratat cu Nicorandil (60 %) față de grupul tratat cu Isosorbit dinitrat (40 %) ($p < 0,001$).

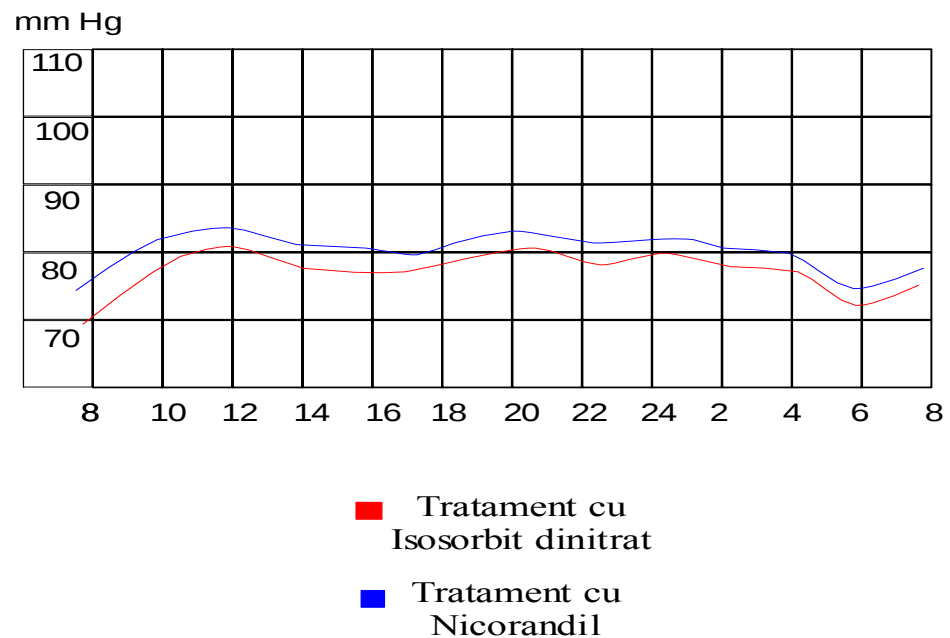
Timp până la apariția subdenivelării de 1 mm a segmentului ST (% ameliorare)



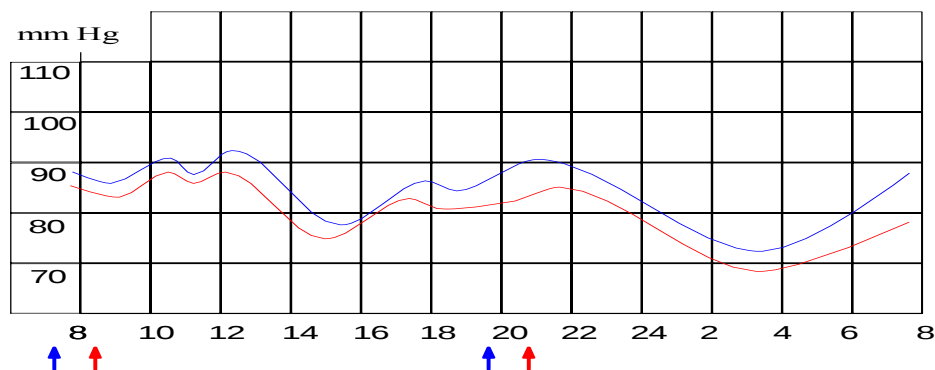
Rezultatele obținute cu Nicorandil la pacienții cu angină pectorală de efort arată o îmbunătățire semnificativă a parametrilor testului de efort.

Monitorizarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale la pacienții tratați cu Nicorandil arată o diferență nesemnificativă față de grupul tratat cu ISDN.

Profilul frecvenței cardiace în 24 ore

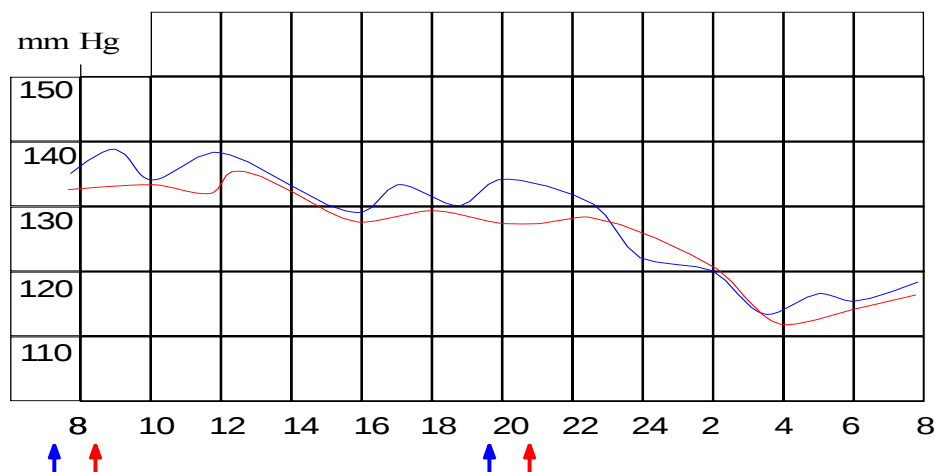


Profilul tensiunii arteriale diastolice în 24 ore



■ Nicorandil
■ Isosorbit dinitrat

Profilul tensiunii arteriale sistolice în 24 ore



■ Nicorandil
■ Isosorbit dinitrat

Nicorandilul a prezentat o toleranță bună atât cardio-vasculară cât și generală. Doza eficientă folosită în tratamentul anginei pectorale stabile de efort a fost de 30-40 mg/zi Nicorandil. Efectul advers cel mai des întâlnit a fost cefaleea care se produce datorită proprietăților vaso-dilatatoare ale Nicorandilului. Cefaleea este în general tranzitorie. La pacienții care au avut cefalee doza de start a Nicorandilului a fost 5 mg x 2 / zi pe o perioadă de o săptămână.

Nu au existat restricții ale dozei pentru pacienții vârstnici, la care s-a constatat o complianță foarte bună la tratament.

Nicorandilul nu a indus hipotensiune arterială în ortostatism sau clinostatism. Nu s-au semnalat edeme ale extremităților și nici tulburări de ritm sau de conducere în timpul tratamentului cu Nicorandil. Poate fi asociat cu alte medicamente fără să constată interacțiuni medicamentoase.

Este lipsit de efect inotrop negativ, efect proaritmie și nu antrenează tahicardia reflexă.

Tratamentul cu Nicorandil nu necesită adaptarea posologiei la pacienții vârstnici.

Discuții

Acest studiu aduce informații privind caracteristicile clinice și de tratament al pacienților cu angină pectorală stabilă de efort, urmăriți în condiții de ambulatoriu pe o perioadă de 3 luni. Rezultatele acestui studiu au fost comparate cu cele din studiile experimentale și clinice efectuate de medicii francezi și japonezi, dovedind beneficiile tratamentului cu Nicorandil. (3,4,5,9). Au fost evaluate avantajele Nicorandilului în tratamentul de durată, comparativ cu tratamentul antiischemic cu nitrați (11). Tratamentul cu Nicorandil nu prezintă risc de hipotensiune arterială, nu dezvoltă toleranță, nu produce tahicardie, are o stabilitate mare și acțiune prelungită.

Beneficiile Nicorandilului (Ikorel) includ (7,10):

1. Eficiență sigură antiischemică:
 - Nicorandilul este un vasodilatator periferic, reduce travaliul cardiac și cerințele energetice
 - induce dilatație pe arterele coronare stenozate și nestenozate
 - parează spasmul coronarian spontan sau indus.
2. Siguranță excelentă și tolerabilitate:
 - Nicorandilul nu cauzează cardiodepresie și are efecte blânde vasodilatatoare.
 - ca reacție adversă, cefaleea este în general tranzitorie.
 - presiunea arterială și frecvența nu sunt alterate semnificativ în timpul tratamentului.
3. Protecția miocardului
 - Nicorandilul protejează țesutul miocardic prin activarea canalelor de potasiu

Concluzii

- Nicorandilul 10mg (3x1 tb/zi) este un tratament de primă alegere datorită eficienței sale antianginoase majore și excelenței sale toleranțe, la pacienții cu angină pectorală stabilă.
- Nicorandilul, datorită modului său de acțiune dublu, aduce un beneficiu suplimentar îmbunătățind simptomatologia clinică și capacitatea de efort la pacienții coronarieni, insuficient controlați cu tratamentul convențional.
- Nicorandilul oferă o citoprotecție miocardică permanentă, limitând severitatea ischemiei și a consecințelor acesteia.
- Acest studiu constituie o dovadă favorabilă asupra unei eventuale utilizări de rutină a activatorilor de canale de K⁺, în special al Nicorandilului, în tratamentul anginei pectorale stabile.

Bibliografia

1. SAKAI K, SAITO K. Comparison of the potentiating effects of Nicorandil and its denitrated metabolite (SG-86) on the adenosine induced vasodepression in rats. *Fundamental Clinical Pharmacology* 12 (5): 492-7.
2. SAKAI K, AKIMA M, KAMACHI S, MORIYASI M, KITAJIMA S. Tokyo. *Japan Journal of Pharmacy & Pharmacology* 50 (6): 661-6, 1998 June
3. SAITO S, TAMURA Y, MORIUCHI M et al. Comparative efficacy and safety of nitroglycerine, verapamil and nicorandil during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (Suppl A): 377A.
4. SAITO K, SAKAI K. Potentiating effect of Nicorandil on the adenosine A2 receptor-mediated vasodepression in rats: potential role for K-ATP channels. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 12 (2): 143-51, 1998.
5. SHINOHARA H, NISHIKADO A, WAKATSUKI T, SAKABE K, ITO S. The effects of Nicorandil on electrophysiological changes in acute myocardial ischemia and reperfusion. *Japanese Heart Journal* 39 (3): 363-73, 1998 May.
6. SURYAPRANATA H, MACLEOD D. Nicorandil and cardiovascular performance in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 3): S45-S51.
7. CAVERO I, DJELLAS Y, GUILLON JM. Ischemic myocardial cell protection conferred by the opening of ATP-sensitive potassium channels. *Cardiovascular Drugs & Therapy* 9 Suppl. 2: 245-55, 1995.
8. D ESCANDE, Universite Paris XI, Orsay, France, Potassium channels: their importance as pharmacological targets in cardiovascular area, Abstracts -XIV-th Congress of the European Society of Cardiology, Sept 2, 1992, Barcelona, Spain.
9. J J GUERMONPREZ, Hospital Broussais, Paris. A double blind comparison of the long term efficacy of Nicorandil and Diltiazem in stable angina pectoris. Abstracts - XIV-th Congress of the European Society of cardiology, Sept 2, 1992, Barcelona, Spain.
10. P J RICHARDSON, King's College Hospital, London, United Kingdom. *Anti-anginal efficacy of Nicorandil*.
11. BELZ GG, MATTHEWS JH, HEINRICH J, WAGNER G. Controlled comparison of the pharmacodynamic effects of nicorandil (SG-75) and isosorbide dinitrate in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 681-685

Anti-anginal effects of Nicorandil in Chronic Stable Angina

LUMINITA LĂȚEA

Summary

Nicorandil belongs to the class of compounds known as potassium channel activators which are characterised by their arteriodilating and veno-dilating properties, and represents a novel type of compound for use in the treatment of angina pectoris. The purpose of this study was to evaluate efficacy of nicorandil in chronic stable angina and compare it with ISDN. The study included 30 patients with chronic stable angina and they were followed up for 3 months at Diagnosis and Treatment center at cardiology department, Cluj-Napoca. Anti-anginal effects were assessed by reduction in anginal episodes. The results of this study proved that Nicorandil is a good choice in the treatment of angina pectoris. Nicorandil is a safe and effective anti-anginal agent.

Keywords: Nicorandil, myocardic ischemia, stable pectoris angina, ISDN

TROMBOFLEBITĂ PROFUNDĂ LA UN PACIENT DUBLU HETEROZIGOT PENTRU FACTORUL V LEIDEN ȘI 1298A>C METILEN TETRAHIDROFOLAT REDUCTAZĂ

CRISTINA HOȚOLEANU¹, R.POPP², A.TRIFA³, A.ANDERCOU⁴

¹ UMF. "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, Cl.Medicala II

² UMF. "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, Catedra Genetică Medicală

³ Student, an III, Fac.de medicină, UMF. "Iuliu Hațieganu"

⁴ UMF. "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, Cl.Chirurgie II

Rezumat

Prezentăm cazul unui tânăr pacient, cu repetate episoade de tromboflebită profundă a membrelor inferioare, heterozigot pentru factorul V Leiden și 1298A>C MTHFR (metilen tetrahidrofolatreductază). Subliniem importanța factorilor genetici pentru tromboza venoasă profundă și a consecințelor terapeutice, fiind necesară anticoagularea pe termen nedefinit.

Cuvinte-cheie: tromboflebită profundă, factori de risc, mutații genice

Introducere

Tromboflebita profundă este o afecțiune multifactorială, expresie a interacțiunii factorilor genetici și dobândiți, de mediu. Terenul genetic crește riscul apariției trombozei în perioadele "de risc" reprezentate îndeosebi de imobilizare, intervenții chirurgicale, sarcină, utilizare de contraceptive orale. Aproape 50% din cazurile de tromboflebită profundă considerată idiopatică apar pe un teren predispus genetic. Evidențierea substratului genetic este necesară când tromboza apare la vârstă tânără, este repetitivă, cu localizare neobișnuită, sau în prezența antecedentelor heredo-colaterale pe această linie. Recurențele trombotice pot apare cu o rată de 7-10% îndeosebi în primii 2 ani după un episod de tromboză, iar 20-50% din cazuri se pot complica cu sindrom posttrombotic, justificându-se astfel identificarea cât mai completă a factorilor de risc.

Prezentăm cazul clinic al pacientului S.G., sex masculin, 19 ani, mediu rural, internat în clinica noastră pentru tumefiere, durere și edem la nivelul membrului inferior drept, cu debut în urmă cu 2 zile. Antecedentele personale patologice au evidențiat un episod documentat de tromboflebită profundă a membrului inferior stâng în 2005, la o săptămână după o intervenție chirurgicală pentru ulcer duodenal perforat, tratată cu anticoagulant oral 6 luni. Anamnezic nu s-au evidențiat alte aspecte patologice deosebite.

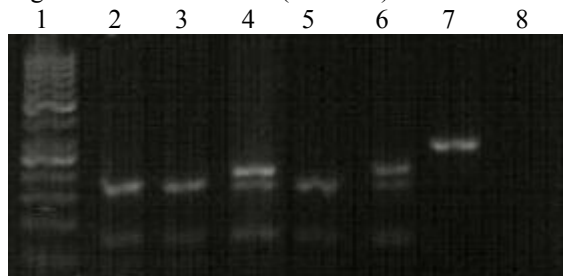
Obiectiv, la internare, scorul Wells a fost de 3 puncte, asociat unui risc mare de tromboză venoasă profundă (TVP).

La examenul eco-Doppler s-a confirmat TVP ilio-femurală dreaptă și nu s-au identificat aspecte sugestive de tromboembolism pulmonar la radioscopia toracică și ecocardiografie. Nu s-au evidențiat modificări patologice la explorările uzuale de laborator.

În direcția unei trombofilii, s-au determinat anticorpii antifosfolipidici, mutațiile factorului V Leiden, protrombinei, metilen tetrahidrofolatreductazei (MTHFR), nivelul antitrombinei, a proteinei C, S.

S-a evidențiat genotip heterozigot pentru factorul V Leiden și 1298A>C MTHFR. (fig.1, 2)

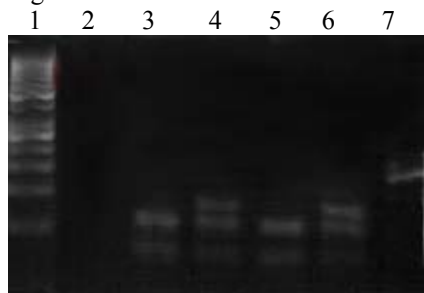
Fig.1: Factorul V Leiden (G1691A)



Mutația G1691A abolește un situs de restricție al enzimei Mnl I. Astfel, după digestia ampliconilor de 267 pb cu enzima Mnl I, homozigoții pentru alela normală vor avea 3 fragmente a câte 163, 67 și 37pb, heterozigoții vor avea 4 fragmente a câte 200, 163, 67 și 37 pb, iar homozigoții pentru alela mutantă vor avea doar 2 fragmente a câte 200 și 67 pb, respectiv.

- 1- Marker ADN 50 pb
- 2,3,5- Homozigot alela normală (163,67,37 pb)
- 4- Heterozigot (200,163,67,37 pb)
- 6- Control pozitiv heterozigot (200,163,67,37 pb)
- 7- Produs de amplificare nedigerat (267 pb)
- 8- Martor

Fig.2 MTHFR A1298C:



Mutația A1298C abolește un situs de restricție al enzimei Mbo II. Astfel, după digestia ampliconilor de 163 pb cu enzima Mbo II, homozigoții pentru alela normală vor avea 5 fragmente a câte 56, 30, 31, 28 și 18 pb, heterozigoții vor avea 6 fragmente a câte 84, 56, 30, 31, 28 și 18 pb, iar homozigoții pentru alela mutantă vor avea 4 fragmente a câte 84, 31, 30 și 18 pb, respectiv. În agaroză 3%, doar fragmentele de 84 și 56 pb sunt bine evidențiable, suficient însă pentru a stabili diagnosticul molecular.

- 1- Marker ADN 50 pb
- 2- Martor
- 3,5- Homozigot alela normala (56, 31/30 pb)
- 4- Heterozigot (84,56,31/30 pb)
- 6- Control pozitiv heterozigot (84,56,31/30 pb)
- 7- Produs de amplificare nedigerat (163 pb)

Analizele de genetică moleculară efectuate la părinți au relevat originea maternă a celor 2 alele mutante, mama probandului fiind de asemenea heterozigotă pentru mutația Leiden și MTHFR A1298C.

Extracția ADN-ului genomic s-a efectuat din 300 μ l de sange periferic, integral, recoltat pe EDTA, utilizând kit-ul comercial Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega®, SUA).

Prezența mutațiilor FV G1691A (Leiden), FII (protrombina) G20210A, MTHFR C677T și MTHFR A1298C s-a studiat prin tehnica PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism), utilizând protocoale descrise anterior [1],[2],[3],[4],(respectiv) [5]. Toate reacțiile PCR s-au desfășurat într-un volum de reacție de 25 μ l, conținând (12.5 μ l) 2XPCR Master Mix (Fermentas®, Lituania), (1 μ l) soluție BSA 2 mg/ml (Bovine Serum Albumine, Fermentas®, Lituania), 6-10 pmoli din fiecare primer (Eurogentec®, Belgia) și aproximativ 100 ng ADN genomic, într-un termocycler Mastercycler Personal (Eppendorf®, Germania). Produsii de amplificare au fost supuși digestiei cu enzime specifice de restricție (Fermentas®, Lituania), respectiv Mnl I pentru Factorul V Leiden, Hind III pentru Factorul II G20210A, Hinf I pentru MTHFR C677T și Mbo II pentru MTHFR A1298C. Pentru studiul fiecărei mutații s-au folosit pentru digestie 10 μ l de produși de amplificare, iar digestia a avut loc la 37°C, timp de 8-12 h. Producții de digestie au fost supuși electroforezei în gel de agaroză 2% pentru FV G1691A, FII G20210A și MTHFR C677T și 3% în cazul mutației MTHFR A1298C (Agarose LE, Analytical Grade, Promega®, SUA). Fragmentele ADN au fost colorate cu bromură de etidiu 10 mg/ml (Ethidium Bromide, Promega®, SUA), apoi gelurile au fost citite cu un sistem de transiluminare UV, cuplat cu o cameră foto de captură a imaginilor (Vilber Lourmat Imaging System®).

Pacientul a urmat tratament anticoagulant, inițial heparină cu greutate moleculară mică suprapus cu terapia orală cu antivitamine K pentru o săptămână, apoi numai terapie orală, indefinit, sub controlul INR (2-3), pe lângă indicația purtării de ciorapi elastici la mobilizare. Pe parcursul a 10 luni de observație, pacientul nu a mai prezentat recurențe trombotice.

Cazul de față atrage atenția asupra importanței componente genetice pentru tromboza venoasă, îndeosebi când apare la tineri și este repetitivă, și a consecințelor terapeutice, necesitând anticoagulare a la longue.

Discuții

Probabilitatea clinică a TVP este estimată pe baza scorului Wells (tabel I)

Tabel I:

Cancer activ	+1
Paralizie sau imobilizare în gips a unui membru	+1
Imobilizare la pat peste 3 zile sau intervenție chirurgicală recentă	+1
Indurație pe traiect venos	+1
Edem al unui întreg membru	+1
Asimetrie peste 3 cm. în circumferința gambelor	+1
Vene superficiale nevaricoase dilatate	+1
Edem cu godeu	+1
Episod de TVP în antecedente	+1
Dg.alternativ cel puțin la fel de probabil	- 2 pct.

Probabilitatea clinică de TVP este mare la un scor de cel puțin 3, moderată, dacă scorul este între 1 și 2 puncte, și mică, sub 0 puncte. ⁶

Tromboza venosă profundă (TVP) este o afecțiune multifactorială, rezultat al interacțiunii factorilor genetici și de mediu. Factorii de mediu, "clasici", de risc (imobilizarea prelungită, intervențiile chirurgicale, traumatismele, utilizarea contraceptivelor orale etc) reprezintă trigger pentru TVP pe un teren predispus genetic.^{6,7} În cazul de față, primul episod trombotic s-a produs în urma intervenției chirurgicale. Demersurile pentru depistarea factorilor de risc pot evidenția în 80-90% din cazuri prezența cel puțin a unui factor de risc. Conform ghidurilor europene și British Committee for Standards in Haematology, explorările în direcția unei trombofilii se indică dacă TVP a apărut la vârstă tânără (sub 40-50 de ani), sau este recurentă, cu localizare neobișnuită (teritoriu mezenteric, portal, cerebral), dacă există antecedente heredo-colaterale pozitive sau anomalii alte testelor de laborator (APTT prelungit), dacă s-a produs în cursul sarcinii, tratamentului substitutiv hormonal sau în absența unui factor declanșator aparent.⁶ Testele vizează depistarea mutațiilor factorului V Leiden, protrombinei, eventuale deficite ale antitrombinei, proteinelor C, S, prezența anticorpilor antifosfolipidici, hiperhomocisteinemie. Riscul TVP, în prezența mai multor factori, este mai mare decât suma riscurilor corespunzătoare pentru fiecare factor.

Pacientul nostru, cu elemente sugestive pentru trombofilie (episoade trombotice repetitive, vârsta tânără) a fost găsit ca fiind dublu heterozigot, pentru factorul V Leiden și MTHFR A1298C. Mutația factorului V descrisă, asociată scăderii rezistenței la proteina C activată, are o prevalență de 3-8% în populația generală și de 20-25% în TVP. Heterozigoții pentru mutația Leiden au un risc de 3-8 ori mai crescut de a dezvolta TVP. S-au descris 2 polimorfisme frecvente ale genei MTHFR: 677C>T și 1298A>C, care sunt asociate cu termolabilitatea enzimei și scăderea activității sale. Purtătorii acestor 2 variante, în special homozigoții 677C>T, pot prezenta hiperhomocisteinemie când nivelul de folat este redus. Riscul de TVP este mai mare la homozigoții pentru alela 677T și în cazurile de dublu heterozigot 677T/1298C. În plus, riscul crește la purtătorii acestor polimorfisme în asociație cu factorul V Leiden sau factorul II varianta 20210G>A, prin acțiune sinergică.^{7,8}

Anticoagularea pe termen indefinit este indicată la pacienții cu risc trombotic înalt, care au prezentat cel puțin 2 episoade de TVP sau un episod în cazul deficitului de antitrombină sau sdr.antifosfolipidic, un episod trombotic potențial letal (trombembolism pulmonar, TVP cerebrală, mezenterică, portală) cu localizare neobișnuită sau în prezența mai multor condiții genetice predispozante.⁸ În cazul de față, pacientul a prezentat TVP repetitiv pe un teren genetic cu mai multe mutații cu efect protrombotic.

Screening-ul familial permite aplicarea măsurilor de profilaxie în perioadele „de risc” și a tratamentului adecvat în cazul TVP manifeste. Pe linie maternă s-a evidențiat același genotip, dublu heterozigot, dar fără manifestări clinice de TVP.

Cazul de față evidențiază faptul că TVP trebuie privită ca o afecțiune multifactorială, terenul genetic protrombotic fiind de mare importanță și că o serie de teste genetice trebuie să facă parte din bateria de explorări diagnostice în astfel de cazuri.

Bibliografie

1. BERTINA RM, KOELMAN BPC, KOSTER T, ROSENDAAL FR, DIRVEN RJ, de RONDE H, van der VELDEN PA, REITSMA PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C, *Nature*, 1994, 369,64-67
2. SHARMA S, KUMAR SI, PODDAR U, YACHHA SK, AGGARWAL R. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations are uncommon in portal vein thrombosis in India, *Indian Journal of Gastroenterology*, 2006, 25, 236-239
3. POORT SR, ROSENDAAL FR, REITSMA PH, BERTINA RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis, *Blood*, 1996, 88 (10), 3698-3703

4. ZHOU-CUN A, YANG Y, ZHANG SZ, NA LI, ZHANG W. Single nucleotide polymorphism C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene might be a genetic risk factor for infertility for Chinese men with azoospermia or severe oligozoospermia, Asian Journal of Andrology, 2007, 1, 57-62
5. FRIEDMAN G, GOLDSCHMID N., FRIEDLANDER Y, BEN-YEHUDA A, SELHUB J, BABAEI S, AND ALL. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations, The Journal of Nutrition, 1999, 12, 1656-1661
6. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal, 2000, 21, 1301-1336.
7. ROSENDAAL FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment and behavior. Hematology, 2005, 1-12.
8. CUSHMAN M. Inherited risk factors for venous thrombosis. Hematology, 2005, 452 - 457.

Deep venous thrombosis in a double heterozygous patient for factor V Leiden and 1298A>C methylene tetrahydrofolate reductase

CRISTINA HOȚOLEANU¹, R. POPP², A. TRIFA³, A. ANDERCOU⁴

Summary

We report the case of a young patient with repetitive episodes of deep venous thrombosis of the lower limbs, heterozygous for factor V Leiden and 1298A>C MTHFR. We emphasize the importance of genetic factors for deep venous thrombosis and therapeutic consequences, implying the long-term anticoagulation.

Keywords: thrombophlebitis, risk factors, genetic mutations

METASTAZE LIMFOGANGLIONARE OSTEOLASTICE ALE CARCINOMULUI PROSTATIC

C.D. OLINICI^{1,2}, DOINIȚA CRIȘAN¹, LILIANA RESIGA²

¹Catedra de Anatomie Patologică, U.M. F. „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Departamentul de Patologie, Institutul Oncologic „Prof. Dr. I. Chiricuță” Cluj-Napoca

Rezumat

Adenocarcinomul prostatic se caracterizează prin producerea de metastaze osoase osteoblastice. Autorii prezintă cazul rar de metastază limfoganglionară cu formare de os a unui carcinom prostatic de grad înalt.

Cuvinte cheie: carcinom prostatic; metastaze limfoganglionare osteoblastice.

Introducere

Sistemul scheletic este cel mai frecvent sediu al metastazelor carcinomului prostatic. Metastazele, care apar mai întâi în scheletul axial, interferează atât cu hematopoieza, cât și cu arhitectura osoasă, fiind o cauză majoră a morbidității pacienților (1). Carcinoamele prostatice formează, în mod caracteristic, leziuni osteoblastice, o trăsătură care a fost atribuită modificării balanței dintre formarea osoasă și degradarea osoasă, mediată de interrelația dintre celulele tumorale și micromediul osos (2).

În acest articol prezentăm o situație neobișnuită, formarea de os în metastaza limfoganglionară a unui carcinom prostatic.

Prezentarea cazului

Pacientul, în vârstă de 69 de ani, s-a prezentat într-o altă unitate spitalicească cu o tumoră prostatică. În materialul obținut prin puncție a fost observat aspectul unui adenocarcinom cu scor Gleason 7 (3+4). Examenul obiectiv a relevat prezența unei adenopatii inghinale stângi. Un limfoganglion de 3/2 cm a fost excizat, fixat în formol 10% și inclus în parafină. Blocul de parafină a fost trimis la Institutul Oncologic din Cluj-Napoca, în vederea evaluării. Au fost executate secțiuni cu grosimea de 5 μm, care au fost colorate cu hematoxilină-eozină (HE) și imunohistochimic pentru antigenul specific prostatic (PSA- prostate specific antigen). La examenul microscopic s-a observat înlocuirea aproape completă a structurii limfoganglionare normale cu arii extinse de adenocarcinom cu grad înalt de malignitate. Tabloul histologic a fost dominat de formarea de lamele osoase la nivelul stromei tumorale (Fig. 1-3). Colorația pentru PSA a fost negativă, fenomen care poate fi observat în unele adenocarcinoame de grad înalt.

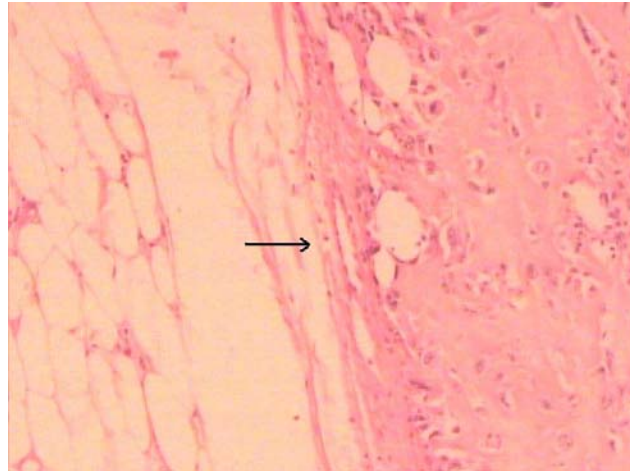


Fig. 1. Limfoganglion ocupat aproape în întregime de metastaza formatoare de os. Din structura nodulului limfatic se păstrează doar capsula (săgeata). Colorație HE, x 10.

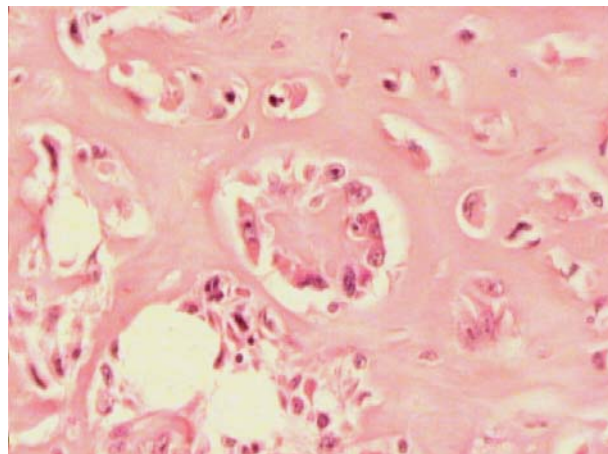


Fig. 2. Trabecule osoase groase, mărginite de osteoblaste. În centrul imaginii se observă o insulă tumorală. Colorație HE, x 50.

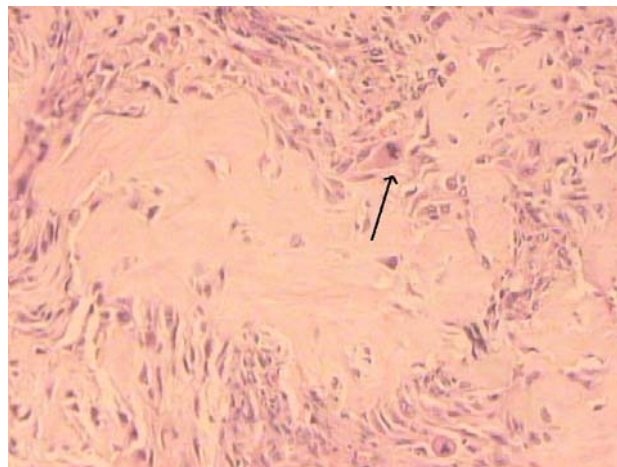


Fig. 3. Arie de osificare a stromei înconjurată de celule tumorale maligne cu activitate proliferativă crescută. Săgeata indică o mitoză. Colorație HE, x50.

Discuții

Dinamica procesului de metastazare a celulelor cancerului prostatic este deosebit de complexă (3), comportamentul celulelor fiind modelat de micromediul osos (2,4,5). Într-o primă etapă, celulele tumorale migrează prin sistemul vascular spre schelet. Factorii prin care osul induce chemotactismul nu sunt bine identificați. Osteonectina (SPARC- secreted protein acidic and rich in cysteine), o componentă a matricii osului, modulează interacțiunile dintre celulele tumorale și matricea extracelulară, promovând migrarea, activitatea proteazică și invazia (6). EGF (epidermal growth factor), prezent în medulara osului, acționează, de asemenea, ca un factor chemotactic. Un rol important în comportamentul metastatic îl joacă chemokinele, în special SDF-1 (CXCL12 chemokine stromal-derived factor). În etapa următoare, celulele cancerului prostatic se atașează în mod preferențial de endoteliul măduvei osoase, pe care îl penetrează, pentru a adera apoi de matricea osului. Procesele, mediate de moleculele de adeziune celulară (CAM- cell adhesion molecules), sunt accentuate de factorii de creștere.

Celulele cancerului prostatic produc o gamă largă de factori care influențează formarea osului: BMP (bone morphogenetic proteins), ET-1 (endothelin-1), TGF- β (transforming growth factor- β), IGF (insulin-like growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), uPA (urokinase-type plasminogen activator), PSA, FGF (fibroblast growth factor), osteoprotegerină (1,2,7-9).

Deși metastazele cancerului prostatic sunt predominant osteoblastice, markerii resorbției osoase sunt, de asemenea, crescuți (10). Nu se știe dacă distrucția osoasă precede dezvoltarea metastazelor osteoblastice sau dacă este o consecință a formării excesive de os. Cercetările experimentale sugerează însă că faza inițială de resorbție osoasă este urmată de formarea excesivă de os (1). Un sistem molecular cheie care influențează remodelarea osului constă din osteoprotegerină, RANK (receptor activator for nuclear factor κ B) și RANKL (RANK ligand). Interacțiunile dintre RANK și RANKL sunt critice pentru recrutarea, activitatea și supraviețuirea osteoclastelor. Osteoprotegerina, un membru al superfamiliei TNF (tumor necrosis factor), previne asocierea RANKL cu RANK, acționând ca un receptor capcană. O creștere a raportului dintre osteoprotegerină și RANKL inhibă osteogeneza și duce la creșterea masei osoase. În metastazele osoase ale cancerului prostatic expresia osteoprotegerinei este crescută, fiind - cel puțin parțial - responsabilă pentru caracterul osteoblastic al majorității leziunilor osoase din cancerul prostatic (12-19).

Fenotipul osteoformator al metastazelor cancerului prostatic este, astfel, rezultatul perturbării echilibrului dintre activitatea osteoblastică și cea osteoclastică (11, 12). În cazul studiat de noi - metastază osteoblastică limfoganglionară - această explicație nu este valabilă. Factorii care declanșează osificarea heterotopică nu sunt încă bine documentați, însă în ultimii ani s-a acordat o atenție specială proteinelor morfogenetice osoase. Este, astfel, posibil ca celulele cancerului prostatic să-și exercite efectele osteoblastice și în alte medii decât cel osos.

Concluzii

1. Metastazele carcinoamelor prostatice se localizează preferențial în schelet și au caracter osteoblastic.
2. Metastazele limfoganglionare sunt rare, iar cazul studiat de noi a prezentat, în mod excepțional, o metastază osteoblastică
3. Factorii care favorizează apariția metastazelor osteoblastice extrascheletice nu sunt bine documentați, dar un rol important l-ar putea juca proteinele morfogenetice osoase.

Bibliografie

1. LOGOTHETIS C.J., LIN S.H.: Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat. Rev. Cancer*, 2005, 5, 21-28
2. KELLER E.T., ZHANG J., COOPER C.R., et al.: Prostate carcinoma skeletal metastases: cross-talk between tumor and bone. *Cancer Metastasis Rev.*, 2001, 20, 333-349
3. TANTIVEJKUL K., KALIKIN L.M., PIENTA K.J.: Dynamic process of prostate cancer metastasis to bone. *J. Cell. Biochem.*, 2004, 91, 706-717
4. NAVONE N.M., RODRIQUEZ-VARGAS M.C., BENEDICT W.F., et al.: A model reflecting common molecular features of androgen-independent prostate cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2000, 6, 1190-1197
5. EDLUND M., SUNG S.Y., CHUNG L.W.: Modulation of prostate cancer growth in bone microenvironments. *J. Cell. Biochem.*, 2004, 91, 686-705
6. JACOB K., WEBBER M., BENAYAHU D., KLEINMAN H.K.: Osteonectin promotes prostate cancer cell migration and invasion: a possible mechanism for metastasis to bone. *Cancer Res.*, 1999, 59, 4453-4457
7. YIN J.J., MOHAMMAD K.S., KAKONEN S.M., et al.: A causal role for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2003, 100:10954-10959
8. DAI J., KITAGAWA Y., ZHANG J., et al.: Vascular endothelial growth factor contributes to the prostate cancer-induced osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic protein. *Cancer Res.*, 2004, 64, 994-999
9. SEHGAL I., FOSTER T.P., FRANCIS J.: Prostate cancer cells show elevated urokinase receptor in a mouse model of metastasis. *Cancer Cell Int.*, 2006, 6, 21
10. AKIMOTO S., FURUYA Y., AKAKURA K., ITO H.: Comparison of markers of bone formation and resorption in prostate cancer patients to predict bone metastasis. *Endocr. J.*, 1998, 45, 97-104
11. ROODMAN G.D.: Mechanisms of bone metastasis. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 1655-1664
12. YASUDA H., SHIMA N., NAKAGAWA N., et al.: Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1998, 95, 3597-3602.
13. LACEY D.L., TIMMS E., TAN H.L., et al.: Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 1998, 93, 165-176.
14. STEWART D.A., COOPER C.R., SIKES R.A.: Changes in extracellular matrix (ECM) and ECM-associated proteins in the metastatic progression of prostate cancer. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2004, 2, 2.
15. BROWN J.M., VESSELLA R.L., KOSTENUK P.J., DUNSTAN C.R., LANGE P.H., COREY E.: Serum osteoprotegerin levels are increased in patients with advanced prostate cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 2977-2983.
16. KELLER E.T., BROWN J.: Prostate cancer bone metastases promote both osteolytic and osteoblastic activity. *J. Cell. Biochem.*, 2004, 91, 718-729.
17. COREY E., BROWN L.G., KIEFER J.A., et al.: Osteoprotegerin in prostate cancer bone metastasis. *Cancer Res.*, 2005, 65, 1710-1718.
18. GARNERO P.: Markers of bone turnover in prostate cancer. *Cancer Treat. Rev.*, 2001, 27, 187-192.
19. LEE Y., SCHWARZ E., DAVIES M., et al.: Differences in the cytokine profiles associated with prostate cancer cell induced osteoblastic and osteolytic lesions in bone. *J. Orthop. Res.*, 2003, 21, 62-72.

Osteoblastic lymph node metastasis of the prostate adenocarcinoma

C.D. OLINICI, DOINIȚA CRIȘAN, LILIANA RESIGA

Abstract

Adenocarcinoma of the prostate is characterized by osteoblastic bone metastases. The authors present a rare case of a bone producing lymph node metastasis in a high-grade prostatic carcinoma.

Key words: prostatic carcinoma; osteoblastic lymph node metastases.

Medicină dentară

ASPECTE CLINICO-TERAPEUTICE ALE UZURII DENTARE

ALINA MONICA PICOȘ, LOREDANA PAȘCALĂU, ANDREA KURTINECZ

Catedra Protetică Dentară, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Rezumat

Depistarea în timp util a factorilor de risc individuali și a condițiilor favorizante pentru exacerbarea fenomenelor de uzură dentară permite instituirea unor măsuri terapeutice în scopul evitării manifestărilor ei agresive. După instalarea uzurii dentare patologice terapia de recuperare este, în majoritatea cazurilor, laborioasă și costisitoare. Studiul clinic în curs se desfășoară la „Centrul de zi pentru vârstnici” din Cluj-Napoca și își propune să evalueze frecvența uzurii patologice și mecanismele responsabile care acționează mai frecvent la pacienții vârstnici.

Cuvinte cheie: uzura dentară, vârstnic.

Introducere

Fenomenele de uzură debutează imediat după erupția dentară și progresează pe tot parcursul persistenței dinților pe arcade, într-un ritm dependent de numeroși factori individuali: obiceiurile alimentare, periajul dentar, tipul de ocluzie, obiceiurile etnice, prezența refluxului gastro-esofagian, obiceiul de a zdrobi medicamentele între dinți și de a le menține în cavitatea bucală, etc.. (1)

Uzura dentară este un termen generic utilizat pentru a descrie mai multe mecanisme responsabile de alterarea morfologică a dinților prin pierderea de substanță dentară în timpul exercitării funcțiilor, în condiții fiziologice sau patologice(2,3): abrazia, atriția, eroziunea și abfracția. Ele sunt induse de cauze endogene sau exogene și au simptomatologie specifică.

Efectele uzurii sunt maxime la persoanele vârstnice și pot deveni extrem de deranjante; când consecințele distructive, uneori dramatice, sunt instalate, reabilitarea ADM este laborioasă și costisitoare.

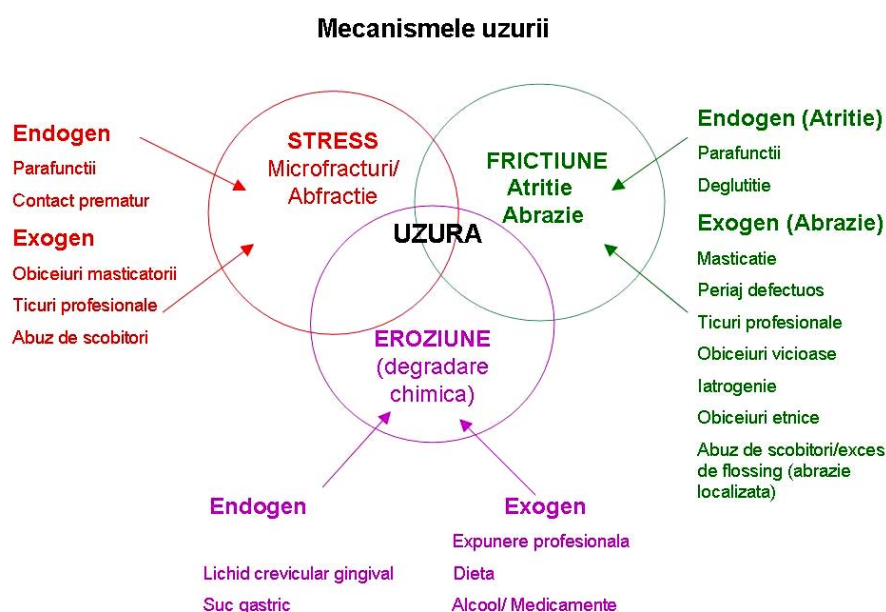
Obiective

Lucrarea își propune să atragă atenția asupra unor factori de risc și a condițiilor favorizante pentru instalarea uzurii patologice. Identificarea precoce a acestora permite aplicarea în timp util a unor metode terapeutice care să evite distrucția cvasitotală a coroanelor dentare și efracția camerei pulpare.

Material și metodă

Identificarea tipului de uzură și depistarea condițiilor favorizante și a factorilor determinanți s-a realizat prin examinarea clinică a pacienților și analiza modelelor de studiu; pacienții au completat un chestionar tip pentru uzura dentară, în prezența medicului.

Planul de tratament în cazurile diagnosticate cu uzură patologică a urmărit reabilitarea funcțională a ADM prin metode terapeutice individualizate, în concordanță cu factorii de risc major depistați.



Diferențierea uzurii fiziologice de cea patologică este dificilă în faze incipiente și s-a făcut urmărind următoarele aspecte:

- **corelația între intensitatea uzurii și vârstă.** Uzura fiziologică, este uniformă, lentă și progresivă. Accelerarea ritmului uzurii, fie că este generalizată sau localizată la un grup de dinți, poate fi considerată patologică.
- **repartiția uzurii.** Uzura fiziologică are o repartiție uniformă la ambele arcade și este limitată. Uzura patologică se adresează de obicei unui grup de dinți prin modificarea planului de ocluzie sau apariția de parafuncții; ea poate avansa până la coletul dinților.
- **fenomenele compensatorii:** Uzura fiziologică pune în joc fenomene compensatorii dentino-pulpare, parodontale, deplasare mezială. În cazul uzurii patologice, fenomenele compensatorii nu au timp să acționeze; *pot apare dureri pulpare, necroza pulpara, micșorarea DVO.*
- **disarmonia ocluzo-articulară.** În uzura fiziologică există o armonie între ghidajul ocluzal și cel articular, care se menține ca urmare a îndepărtării prin uzură, a contactelor premature și a interferențelor. Mișcările mandibulare sunt uniforme, cu traiectorii rectilinii, iar activitatea musculară este simetrică și sincronă. În cazul uzurii patologice este adesea prezentă o dizarmonie ocluzo-articulară, interferențe, iar mișcările mandibulare sunt anarhice, tonusul muscular e modificat asimetric, iar activitatea musculară e asincronă.

Observațiile asupra pacienților examinați la Catedra de Protetică Dentară Cluj-Napoca au fost completate de un studiu clinic la „Centrul de zi pentru vârstnici” din Cluj-Napoca asupra a 49 pacienți și au arătat prevalența edentațiilor parțiale terminale netratate asupra celor intercalate netratate, la pacienții cu uzură patologică. Absența tratamentelor protetice la pacienții edentați parțial creează condiții pentru instalarea dizarmoniilor ocluzo-articulare și instalarea uzurii patologice (4) (fig 1).

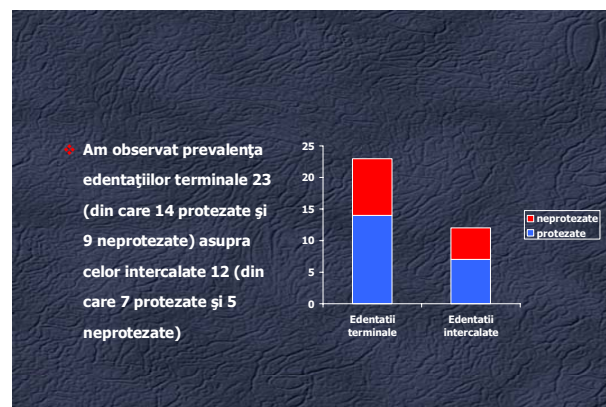


Fig.1 Prevalența edentațiilor terminale neprotezate asupra edentațiilor intercalate neprotezate la pacienții luați în studiu

Doar 3 pacienți din cei 49 examinați până în prezent au trecut pe la cabinetul stomatologic pentru control sau tratamente în ultimele 12 luni.

Am selectat un caz reprezentativ pentru efectele distructive ale uzurii dentare patologice cauzate de ocluzia patologică. Pacientul SV în vârstă de 74 de ani s-a prezentat în serviciul nostru alarmat de pierderea progresivă a coroanelor naturale ale dinților frontali și acuzând tulburări ale funcției masticatorii și estetice. Examinarea lui a constatat o edentație clasa III Kennedy mandibulară neprotezată, ocluzie adâncă acoperită frontală, micșorarea DVO, prezența unei proteze parțiale fixe metalo-compozite cu semne de uzură la nivelul grupului frontal maxilar, abrazie gradul 3 și 4 la grupul dinților frontali mandibulari, cu efracția camerei pulpare și gangrenă simplă la nivelul lui 42, multiple carii simple și complicate, obturații necorespunzătoare, proteze fixe unitare metalice uzate, alterarea eficienței masticatorii, a fizionomiei și a autoîntreținerii (fig 2,3). Pacientul se încadrează în categoria vârstnicilor independenți, cu stare de sănătate generală bună, psihic echilibrat și atitudine pozitivă, motivată, care este capabil să suporte o terapie complexă și laborioasă, cu numeroase deplasări la cabinet.

Ocluzia adâncă acoperită din regiunea frontală și reducerea stopurilor ocluzale prin edentația laterală neprotezată au determinat suprasolicitarea dinților anteriori naturali și instalarea abraziei patologice la grupul dinților frontali mandibulari(5); pacientul prezintă rezorbție osoasă orizontală, în concordanță cu vârsta cronologică (fig 4).



Fig.2. Ocluzie adâncă acoperită frontală-situația clinică inițială



Fig.3 Abrazie gradul III, IV localizată la grupul frontal mandibular

Atitudinea terapeutică a avut ca obiective principale refacerea funcțiilor ADM alterate prin reevaluarea dimensiunii verticale a etajului inferior al feței, restaurarea edentației mandibulare și protecția dinților care prezintă abraziere patologică. În acest scop s-au aplicat gutiere acrilice cu ajutorul cărora s-a realizat înălțarea progresivă a DVO până la o valoare confortabilă.

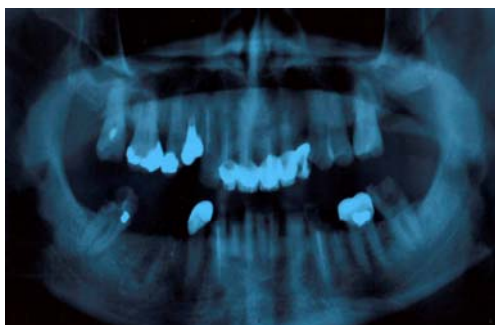


Fig.4: OPT- situația clinică inițială

Pacientul nu a acceptat înlocuirea lucrărilor protetice metalo-compozite maxilare acest comportament fiind în concordanță cu capacitatea mai redusă de adaptare a vârstnicului la proteze noi.

Planul de tratament complex a cuprins mai multe etape: tratamentul cariilor simple și complicate,

recuperarea protetică a dinților cu distrucții coronare extinse prin coroane de substituție, realizarea unei PPF metalo-compozite pentru restaurarea edentației laterale mandibulare și realizarea mai multor coroane compozite și metalo-compozite pentru restaurarea dinților frontali mandibulari abrazați.



Fig.5 Aspectul final după înălțarea DVO prin proteze parțiale fixe



Fig. 6 Aspectul final al reabilitării ADM prin PPF

Rezultate și discuții

Studiul uzurii dentare la pacienții vârstnici evaluați a arătat o asocierie frecventă a edentațiilor neprotezate cu uzura patologică, ca o consecință directă a suprasolicitării dinților restanți; ocluzia adâncă acoperită frontală asociată cu edentații neprotezate încadrează pacientul în categoria cu risc crescut de abraziere patologică. Pacientul nu prezintă mobilitate dentară și nici semne de suferință parodontală chiar dacă ocluzia frontală se face în imediata vecinătate a parodonțiului.

Rezultatele parțiale ale acestui studiu sunt în concordanță cu cele ale altor echipe de cercetare ; astfel, în Anglia, utilizând indicele TWI care înregistrează numărul și gradul de implicare a suprafețelor dentare, studiile au indicat că 5,7% din suprefețe sunt afectate inacceptabil la populația între 15 și 26 de ani și 8,2% la categoria de vârstă 56-65 de ani dintr-un lot de 1007 pacienți examinați(6).

Cu toate că fenomenele de uzură dentară acționează încă de la vârsta tânără ele nu sunt vizibile în timp real; modificările coroanelor dentare sunt maxime la vârstnic când încep să deranjeze prin gravitatea pierderilor de substanță dură dentară.

În etiologia uzurii dentare patologice trauma ocluzală este una importantă. Cazul prezentat are fațete de abrazie cu traseu oblic ceea ce indică frecvența preponderentă a mișcărilor verticale; mecanismele uzurii implicate la cazul clinic sunt dominate de abrazie și atriție. Gradul de abrazie mare și localizarea sa preponderentă la grupul dinților frontali mandibulari ne oferă informații asupra zonei traumatizate excesiv.

Concluzii

1. Frecvent în cadrul uzurii patologice identificăm mai multe tipuri de uzură dintre care unul este dominant.
2. Tratamentul uzurii patologice instalate este complex, costisitor și dificil pentru pacientul vârstnic. De aceea ar fi mai utilă depistarea precoce a predispoziției și instituirea în timp util a unor măsuri terapeutice care să evite dispariția completă a coroanelor dentare prin fenomenele de uzură.
3. Este dificilă stabilirea cu certitudine a unei limite între uzura fiziologică și cea patologică; totuși trebuie evaluați mai mulți factori: viteza de uzură și vârsta, repartizarea uzurii, fenomene compensatorii, armonia ocluzo- articulară.

Bibliografie

1. D.W. BARLETT, P. SHAH: A Critical Review of Non-carious Cervical (Wear) Lesions and the role of abfraction, erosion, and abrasion, *J Dent Res* 2006, 85(4): 306-312.
2. J.F. LASSERRE : Recherches sur l'usure dentaire et evaluation « in vitro » des biomateriaux restaurateurs avec le simulateur d'usure UVSB2, *These pour le Doctorat de l'Universite Bordeaux 2*, 2003, 23-33.
3. D'INCAU E., Approche anthropologique de l'usure dentaire, *Cah Prothese* 2004, 125 : 826-834,
4. D. DUQUET: L'usure dentaire pathologique, etude clinique et statistique effectuées à partir d'une population examinée au centre de medecine preventive de Nancy Vandoeuvre. *These Chirurgie Dentaire*, 1990 , nr 14/15
5. P. LACROIX, M. LAURENT, O. LAPLANCHE, Le surplomb et le recouvrement incisif dans l'evolution du guide anterior., *Inf Dentaire*, 2000, 40 : 3473-3478.
6. J. O.GRIppo, B.M. SIMRING, B.A., S SCHREINER : Attrition, abrasion, corrosion and abfraction revisited. A new perspective on tooth surface lesions, *J Am Dent Assoc*, 2004, Vol 135, No 8, 1109-1118.

Clinical and therapeutically aspects of dental wear

ALINA MONICA PICOȘ, LOREDANA PAȘCALĂU, ANDREA KURTINECZ

Abstract

Early detection of individually risk factors and conditions which can amplify dental wear phenomenon allow us to take the right therapeutically decision in order to avoid serious damage of dental structures. After the moment when dental wear is installed the treatment applied is usually more expensive and difficult. The authors have realized a clinical study at "The daily center for elderly" in Cluj Napoca which proposes himself to evaluate the frequency of dental wear and to determinate the responsible mechanisms for dental wear in old people.

Key words: dental wear, elderly.

ASPECTE CLINICE ASUPRA UTILIZĂRII RĂȘINILOR COMPOZITE ÎN REFACEREA MORFOLOGIEI ȘI FUNCȚIILOR ARCADELOR DENTARE DUPĂ O PERIOADĂ DE 3 ANI

SAVA SORINA¹, NICOLA CODRUȚA¹, CARA ROXANA¹, BACIU SORANA², SĂBĂDUȘ VOICHIȚA³, DELEAN ADA⁴

¹Catedra de Materiale Dentare, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Catedra de Tehnologie a Protezelor Dentare, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

³Catedra de Propedeutică Stomatologică, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

⁴Catedra de Terapie Conservativă, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Materialele compozite constituie la ora actuală o alternativă demnă de luat în considerare în refacerea morfologiei și funcțiilor aparatului dento-maxilar prin lucrări protetice fixe unidentare sau plurale.

Studiul de față urmărește evaluarea compotamentului clinic pe parcursul a 3 ani pentru trei materiale compozite de restaurare indirectă prezente pe piață. Materialele au fost utilizate în confecționarea lucrărilor integral compozite sau a lucrărilor mixte metalo-diacrilice. Evaluarea performanțelor clinice a materialelor compozite s-a făcut utilizând criteriile USPHS modificate conform necesităților acestui studiu.

Rezultatele au demonstrat calități adecvate pentru toate materialele, neexistând diferențe semnificative între acestea.

Cuvinte cheie: rășini compozite, proteze unidentare, proteze pluridentare fixe, longevitate

Introducere

Rășinile compozite au câștigat mult teren, în ultima perioadă, în refacerea arcadelor dentare, atât în distrucțiile coronare cât și în edentațiile parțiale de diferite forme și întinderi.

Aceste materiale, introduse mai recent în practica stomatologică au de înfruntat un concurent experimentat care este ceramica. Modalitățile de utilizare ale celor două materiale sunt identice în sensul că se pot realiza lucrări protetice cu suport metalic sau fără acest suport [1, 2, 3].

Cele fără suport metalic sunt folosite în realizarea protezelor unitare de tipul: inlay, onlay, coroane de înveliș, precum și pentru proteze parțiale fixe de întindere mică.

Construcțiile protetice cu suport metalic sunt utilizate în realizarea protezelor unitare (coroane de înveliș) și a protezelor parțiale fixe.

Pentru a putea trage niște concluzii pertinente asupra supremației unuia sau altuia dintre cele două materiale este nevoie de timp. Lucrarea de față nu își propune acest lucru, dar rămâne ca tentă pentru viitor.

În ultimii 10 ani, în țara noastră, se observă un real progres al utilizării rășinilor compozite în refacerile protetice datorită:

- numărului mare de produse noi apărute în domeniu;
- îmbunătățirii continue a proprietăților mecanice;
- esteticii asemănătoare cu a ceramicii;
- prețului de cost ceva mai redus[4].

Material și metodă

În lucrarea de față vom face câteva observații în legătură cu aspectele clinice ridicate de utilizarea rășinilor compozite în reconstrucții protetice fixe.

Pe parcursul a 3 ani am utilizat mai multe tipuri de rășini compozite destinate uzului protetic fie pentru realizarea de lucrări protetice unitare, fie pentru proteze parțiale fixe. Rășinile compozite utilizate în acest scop au fost:

- Adoro,
- Estenia,
- belle Glass HP.

Adoro un material de generație nouă, al firmei Ivoclar Vivadent, format dintr-o matrice organică pe bază de uretan dimetacrilat și o umplutură de microcomponente anorganice, poate fi utilizat pentru realizarea de lucrări protetice cu sau fără suport metalic, cele fără suport fiind sub formă de proteze unitare și proteze parțiale fixe de întindere mică, în spații edentate de un singur dinte.

Estenia, (Kuraray Dental) este un ceromer, format dintr-o matrice oragnică și o microumplutură ceramică. Umplutura reprezintă 92% din masa totală a materialului procent care nu poate fi atins de materialele compozite convenționale. Acest fapt îi conferă o rezistență crescută și o longevitate mai mare. Poate fi utilizat cu sau fără suport metalic.

BelleGlass HP (Kerr) este o polisticlă cu umplutură microhibridă foto-termopolimerizabilă și are la bază amestecul de UDMA și alți monomeri alifatici, ambele fiind activate sub acțiunea luminii și termic. Fotoactivarea produce aproximativ 50% din rata de conversie, ceea ce ajută la stabilizarea fizică a diferitelor straturi în cursul fabricării restaurării și facilitează obținerea unei morfologii și estetici optime. Termopolimerizarea la 147°C sub presiune de azot (5 bari, 75 psi) timp de 10 minute în cazul lucrărilor protetice unitare (inlay sau fațete) sau 20 minute pentru orice alt tip de lucrare, face ca rata de polimerizare să fie de aproape 100% [5]. Unul din avantajele importante ale materialului belleGlass HP este banda de consolidare Connect. Aceasta este de fapt o bandă de polietilenă care asigură creșterea rezistenței construcției protetice, putând fi utilizată fie la nivelul coroanelor unitare, fie la nivelul punților de întindere redusă realizate total din material compozit [6]. De asemenea la ora actuală există și posibilitatea de ranforsare cu fibre Construct care sunt fibre de polietilenă tratate cu plasmă sau mai recent împletituri de fibre de polietilenă preîmpregnte cu rășini.

În perioada iunie 2004 - iunie 2007 am efectuat lucrări protetice de tipul coroanelor de înveliș la un număr de 20 de pacienți din care 12 femei și 8 bărbați. La cazurile luate în tratament am aplicat 30 de coroane de înveliș așa după cum reiese din tabelul 1.

Tabel 1. Repartizarea cazurilor cu distrucții coronare în funcție de material și tipul de reconstrucție protetică.

Material	Număr proteze unitare	Proteze unitare compozite(PUC)	Proteze unitare metalo-compozite (PUMC)
ESTENIA	10	5	5
ADORO	10	5	5
BELLE GLASS	10	5	5

La un număr de 30 de pacienți, 18 femei și 12 bărbați, am aplicat 45 de construcții protetice de tipul protezelor parțiale fixe de întindere mică (edentație unidentară) după cum se poate observa în tabelul 2.

Tabel 2. Repartizarea cazurilor cu edentații reduse în funcție de material și tipul de reconstrucție protetică.

Material	Număr lucrări	Proteze parțiale fixe compozite (PPFC)	Proteze parțiale fixe metalo-compozite (PPFMC)
ESTENIA	15	7	8
ADORO	15	7	8
BELLE GLASS	15	7	8

Pe parcursul celor 3 ani am avut posibilitatea să observăm atât părțile pozitive cât și neajunsurile acestor construcții protetice. Utilizând cele trei materiale care reprezintă categorii diferite de compozite de restaurare indirectă am dispensarizat pacienții inițial, la 6 luni, la un an și la trei ani de la aplicarea lucrărilor protetice, verificându-se de fiecare dată următoarele aspecte:

- estetica și menținerea culorii în timp;
- rezistența la abrazi;
- rezistența mecanică (integritatea protezelor).

Performanțele materialelor luate în studiu au fost apreciate de doi observatori folosind o scală cu trei situații: alfa-ideal clinic, beta-clinic acceptabil și charlie-clinic inacceptabil. Situațiile în care scala de apreciere a fost diferită a fost rugat un al treilea observator să arbitreze rezultatele.

Rezultate și discuții

Rezultatele obținute de noi pot fi vizualizate în tabelele 3 –8, pentru fiecare criteriu luat în considerare. Precizăm că am notat în tabele doar cazurile apreciate alfa (ideal clinic). Se poate observa că protezele realizate exclusiv din materiale compozite prezintă atât inițial, cât și după 3 ani estetică mai bună față de lucrările pe suport metalic. În plus, lucrările realizate din polisticla Belle-Glass și-au păstrat cel mai bine culoarea în timp, probabil datorită polimerizării într-un grad mai înalt față de celelalte materiale.

Tabel 3. Modificările de culoare în timp la protezele unitare

	Inițial		6 luni		1 an		3 ani	
	PUC	PUMC	PUC	PUMC	PUC	PUMC	PUC	PUMC
Adoro	5	4	4	4	4	3	2	2
Estenia	5	5	5	4	4	3	3	2
Belle-Glass	5	5	5	5	4	4	4	3

Tabel 4. Modificările de culoare în timp la protezele parțiale fixe

	Inițial		6 luni		1 an		3 ani	
	PPFC	PPFMC	PPFC	PPFMC	PPFC	PPFMC	PPFC	PPFMC
Adoro	7	7	7	7	7	5	3	3
Estenia	6	7	6	6	6	5	4	3
Belle-Glass	7	8	7	8	7	6	4	4

În ceea ce privește abrazia suprafețelor ocluzale, pentru toate tipurile de lucrări protetice - unidentare sau plurale, cu sau fără suport metalic - am observat aproximativ același grad de abrazie pe parcursul celor 3 ani. Explicația rezidă în faptul că toate lucrările protetice prezentau suprafețe de contact interdentar ocluzal din material compozit. O ușoară diferență am putut remarca pentru Belle-Glass și Estenia față de Adoro. Aceste 2 materiale au prezentat un grad ceva mai redus al abraziei în timp, fapt explicat prin conținutul ridicat în umplutură anorganică și în cazul belle-Glass-ului, procedeului triplu de polimerizare care îi asigură proprietăți mecanice îmbunătățite.

Tabel 5. Rezistența la abrazie în timp la protezele unitare

	Inițial		6 luni		1 an		3 ani	
	PUC	PUMC	PUC	PUMC	PUC	PUMC	PUC	PUMC
Adoro	5	5	5	4	4	4	3	3
Estenia	5	5	5	5	5	4	4	4
Belle-Glass	5	5	5	5	5	5	5	4

Tabel 6. Rezistența la abrazie în timp la protezele parțiale fixe

	Inițial		6 luni		1 an		3 ani	
	PPFC	PPFMC	PPFC	PPFMC	PPFC	PPFMC	PPFC	PPFMC
Adoro	7	8	7	7	7	6	5	4
Estenia	7	8	7	8	7	7	6	7
Belle-Glass	7	8	7	8	7	8	7	7

Pentru aprecierea criteriului rezistenței mecanice am luat în considerare atât fractura lucrărilor protetice fără suport metalic, cât și desprinderea materialului de placare pentru lucrările metalo-diacrilice. În aceste condiții se poate observa că la lucrările fără suport metalic, materialul belle-Glass prezintă cele mai bune rezultate în timp.

În cazul lucrărilor protetice cu suport metalic cele mai multe desprinderi ale fațetelor compozite s-au constatat în cazul placărilor cu belle-Glass, probabil datorate greșelilor de tehnică: lipsa retențiilor mecanice pe suportul metalic, lipsa condiționării corespunzătoare a acestuia sau grosimea insuficientă a stratului de rășină.

Tabel 7. Integritatea protezelor unitare

	Inițial		6 luni		1 an		3 ani	
	PUC	PUMC	PUC	PUMC	PUC	PUMC	PUC	PUMC
Adoro	5	5	5	5	4	5	3	5
Estenia	5	5	5	5	5	5	4	4
Belle-Glass	5	5	5	5	5	5	4	4

Tabel 8. Integritatea protezelor parțiale fixe

	Inițial		6 luni		1 an		3 ani	
	PPFC	PPFMC	PPFC	PPFMC	PPFC	PPFMC	PPFC	PPFMC
Adoro	7	8	7	8	6	7	5	7
Estenia	7	8	7	8	7	7	5	6
Belle-Glass	7	8	7	7	7	6	6	4

Vom prezenta în continuare câteva cazuri considerate de noi, reprezentative.

Cazul 1 Pacientă 45 ani cu distrucție coronară la nivelul lui 1.2 (Fig.1)



Fig.1. DCR-ul cimentat la nivelul lui 1.2.

Se alege ca soluție de tratament protetic aplicarea unui DCR și a unei proteze unitare din Adoro (Fig.2).



Fig.2. Aspect după cimentarea coroanei de înveliș din Adoro

Cazul 2 Pacientă în vârstă de 25 de ani cu distrucții coronare la nivelul lui 1.1.,2.1 (Fig.3). Am ales ca soluție de tratament protetic confecționarea unor proteze unitare fixe total fizionomice din Estenia (Fig.4)



Fig.3. Aspectul câmpului protetic după prepararea suportului dento parodontal



Fig.4. Coroanel de înveliș aplicate în cavitatea orală

Cazul 3 Pacient 49 de ani cu edentație frontală unidentară prin lipsa lui 3.1 (Fig.5).



Fig.5. Aspectul câmpului protetic după prepararea suportului dento-parodontal

Am ales ca soluție terapeutică aplicarea unei lucrări protetice fixe mixte metalo-compozite, utilizând ca material de placare fizionomică Belle-Glass (Fig.6).



Fig.6. Lucrarea aplicată în cavitatea orală

Utilizând cele trei materiale pentru refacerea diverselor situații protetice am avut posibilitatea să urmărim comportamentul acestora atât în situația utilizării fără componentă metalică, dar și în construcții metalo-diacrilice.

Din analiza făcută pe cazuistica luată în studiu putem afirma că toate cele trei materiale au oferit satisfacții în ceea ce privește aspectele luate în studiu.

Putem afirma că rezultate optime se pot obține numai prin respectarea riguroasă a tehnologiei de lucru cu aceste materiale și printr-o pregătire corectă din punct de vedere clinic a suportului dento-parodontal.

Am constatat unele deteriorări la protezele parțiale fixe prin desprinderea materialului de placare de pe substratul metalic la 2 lucrări din metal-Estenia, 4 lucrări metal-belleGlass și 1 lucrare metal-Adoro. Aceste desprinderi s-au produs la nivelul elementelor de agregare, fie pe fața vestibulară, fie pe cea ocluzală. Interpretăm aceste eșecuri ca fiind datorate unei pregătiri a bonturilor necorespunzătoare, cu un spațiu insuficient și ca urmare având stratul de material de placare prea subțire.

În cazul unei lucrări din Adoro, după o perioadă de trei luni de la aplicarea în cavitatea orală am depistat o colorare în albastru-verzui. Cauza presupunem a fi reprezentată de utilizarea de către pacient, zilnic, a unor medicamente pe bază de albastru de metilen, asociată cu o igienă orală necorespunzătoare. O altă sursă de eroare ar putea fi lustruirea lucrării necorespunzătoare. Lucrarea a fost relustruită în cavitatea orală cu instrumentar adecvat și în urma acestei operațiuni colorația a dispărut.

Concluzii

1. Lucrările protetice din rășini compozite au o rezistență mecanică bună atât în cazul celor cu suport metalic cât și în cazul celor fără suport. Evident suportul metalic asigură o viabilitate crescută în timp lucrărilor plurale fixe.
2. Aspectul estetic este net superior celor din rășini acrilice, dar nu întotdeauna la nivelul lucrărilor ceramice.
3. Construcțiile din belle-Glass au proprietăți fizico-mecanice și biologice îmbunătățite datorită conversiei de polimerizare în proporție de 98,5%.
4. La ora actuală aceste construcții protetice reprezintă o categorie de lucrări care oferă o alternativă la cele din categoria lucrărilor ceramice.

Bibliografie

1. NICOLA C. SAVA S. BORZEA D. NICOARĂ I. RADU O.: Tehnica realizării lucrărilor protetice fixe cu belle-Glass HP, *Dentis*, 2003, 2(1), 22-26.
2. BORZEA D. DELEAN A. SAVA S. NICOLA C. DUDEA D. ALB C. RADU O.: Opinii pro și contra utilizării rășinilor diacrilice tip belle-Glass HP în proteza parțială fixă, *Transilvania Stomatologică*, ISSN 1582-439X, 2003, III, 1, 91-97.
3. NICOLA C. BORZEA D. POPA S. DELEAN A.: Utilizarea compozitelor foto-, termo-, baropolimerizabile tip belle-Glass HP în restaurările protetice unidentare, *Transilvania Stomatologică*, ISSN 1582-439X, 2002, II, 1, 38-45.
4. NICOLA C. BORZEA D. SECELEANU R. SAVA S.: Studiu privind evaluarea clinică a restaurărilor cu materiale compozite, *Transilvania Stomatologică*, ISSN 1582-439X, 2002, II, 1, 52-62.
5. DIETSCHI D. PERAKIS N. VINCI D. KREJCI I.: Indirect Resin-Based Restorations: The bellGlass HP System, *QSD*, 2001, 28-31.
6. DYER S.R. SORENSEN J.A.: Fiber-reinforced composite and ceramometal fixed partial denture fracture comparison [abstract 925], *J Dent Res*, 2000, 79, 259.

Three years clinical study regarding resin based composites used for crowns and bridges

SAVA SORINA, NICOLA CODRUȚA, CARA ROXANA, SORANA BACIU, VOICHIȚA SĂBĂDUȘ, DELEAN ADA

Summary

Resin based composites are a good alternative for fixed partial protheses and crowns either with metal framework or without.

The aim of this paper is to evaluate the performances of 3 indirect composites available on the market in a three years clinical study. We used the composites to make crowns and bridges in order to restore different types of edentulous areas. USPHS modified criteria were used to asses diferent clinical aspects, as: colour changes, abrasion, mechanical properties (integrity).

The results revealed good clincial performances for all the composites used, without any significant diferences.

Key words: resin based composites, crowns, bridges, clinical performances

PARTICULARITĂȚI ÎN REALIZAREA CONECTORILOR PRINCIPALI MAXILARI ȘI MANDIBULARI, PENTRU REFACEREA OPTIMĂ A FUNCȚIILOR APARATULUI DENTO-MAXILAR

LIANA MARIA LASCU¹

¹Catedra de Protetică Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Refacerea funcțiilor aparatului dento-maxilar constituie un criteriu obiectiv de apreciere a calității lucrării protetice, din partea pacientului (beneficiarului lucrării), asigurând o scurtare evidentă a perioadei de integrare biologică și psihică a piesei protetice.

Nu se pot practica abateri majore de la principiile generale de realizare a conectorilor principali (1,2,3), dar alegerea individualizată a tipului de conectori, în funcție de caracteristicile morfo-fiziologice ale elementelor câmpului protetic, este absolut necesară.

Reproducerea formelor anatomice ale elementelor câmpului protetic, traversate de conectorul principal, finisarea și lustruirea adecvată, precum și asigurarea profilaxiei țesuturilor orale sensibile la presiuni, constituie elemente de bază în definitivarea design-ului conectorilor principali (1,4,5).

Cuvinte cheie: conector principal, design, profilaxie.

Introducere

Alegerea celui mai indicat conector principal în cadrul tratamentului edentației parțiale prin proteză scheletată, ne poziționează într-o situație adesea dificilă, datorită faptului că dorința pacientului de a beneficia de conectorul cu suprafața cea mai redusă, nu coincide cu aportul pe care adesea, acest element structural al protezei scheletate, îl are în menținerea construcției protetice, precum și în profilaxia factorilor de suport, dento-parodontal și muco-osos.

Practicianul stomatolog este cel care trebuie să ia decizia corectă, având în vedere că situația de confort maxim pe care conectorul îl oferă pacientului, nu este legată în mod necesar de suprafața acestuia, mai importante fiind zonele funcționale care se pot modifica, fiind traversate de traiectul său.

Dacă la mandibulă traseul conectorului principal nu beneficiază în mod normal de situații foarte diferite, la maxilarul superior avem o gamă mult mai largă de posibilități.

Rigiditatea conectorului principal trebuie să fie avută în vedere în permanență, astfel încât practicianul să raporteze grosimea conectorului principal maxilar, la suprafața sa (1,2,5).

Ipoteză de lucru

Subliniem de la început faptul că design-ul protezei scheletate nu trebuie lăsat în seama tehnicianului dentar, având în vedere că acesta poate face doar un studiu de model, fără a avea posibilitatea aprecierii evoluției în timp, a elementelor câmpului protetic.

Considerăm că planul de tratament optim este cel care răspunde obiectivelor de reabilitare morfo-funcțională a aparatului dento-maxilar, respectând pe cât posibil integritatea factorilor protetici disponibili și asigurând păstrarea parametrilor funcționali la valori ridicate, pentru o perioadă de timp cât mai îndelungată.

În același timp, soluția terapeutică aleasă trebuie să corespundă celui mai simplu plan de tratament, care printr-o alegere judicioasă a elementelor structurale, să îndeplinească obiectivele mecanice și funcționale propuse, fără a încărea în mod nejustificat, design-ul final al protezei.

Material și metodă

Pentru alegerea conectorului principal maxilar, o atenție deosebită am acordat-o examenului clinic și complementar al pacientului, în scopul culegerii tuturor datelor menite să ne prefigureze factorii protetici pozitivi de care dispunem.

Astfel, repartiția topografică a dinților restanți, prezența torusului maxilar, gradul de atrofie al creștelor edentate, întinderea breșelor edentate, calitatea tuberozităților maxilare și a fibromucoasei creștelor edentate, au constituit factori de bază în alegerea viitorului conector principal maxilar.

Având în vedere că majoritatea pacienților care solicită tratament protetic mobilizabil prezintă edentații terminale, subliniem încă de la început, că trebuie evitată utilizarea plăcuțelor mucozale cu lățime redusă (chiar dacă pacientul le solicită).

În alegerea conectorului principal mandibular, înălțimea procesului alveolar în zona frontală linguală, constituie principalul element al câmpului protetic, care prefigurează forma viitorului conector principal, fără a neglija însă valoarea suportului dento-parodontal, întinderea edentațiilor, calitatea fibromucoasei creștelor edentate, problemele de biodinamică care se impun.

Pentru ilustrarea aspectelor celor mai frecvente de design cu care ne confruntăm, am ales spre prezentare câteva elemente definitorii ale soluțiilor de tratament, aplicate pacienților noștri.

Cazuri clinice

Lățimea conectorului principal maxilar va fi corelată cu întinderea edentațiilor prezente, un rol deosebit de important avându-l însă și valoarea parodontală a dinților restanți. Când întinderea edentațiilor este relativ mare, asociindu-se cu o valoare redusă de implantare a dinților rămași pe arcadă, vom prefera alegerea unei plăcuțe dento-mucozale totale, cu rol în menținerea viitoarei proteze, asigurând totodată despovărarea suportului dento-parodontal.

Dacă ne situăm în fața unui palat de adâncime medie, cu un torus palatin abia palpabil, vom alege o plăcuță mucozală cu lățimea corespunzătoare lungimii breșelor edentate (Fig. 1). Se observă la cazul ilustrat, cuprinderea dinților frontali maxilari restanți pe arcadă, într-o proteză parțială fixă, de care se atașează și elementele de menținere, sprijin și stabilizare ale protezei scheletate. Cu cât lățimea conectorului principal este mai mare, cu atât grosimea sa va fi mai redusă. Lățimea relativ mare a conectorului principal maxilar din fig. 1 ne-a permis alegerea unei grosimi de 0,5 mm.



Fig. 1. Proteză parțială maxilară + proteză parțială fixă (sistem de tratament compozit) – vedere dinspre ocluzal.

Conectorii principali maxilari cu lățime mare și relativ subțiri, sunt puțin percepuți tactil de către pacient, mai ales în situația în care evită traversarea zonelor funcționale ale palatului, cu rol în fonație (Fig. 2).



Fig. 2. Proteza parțială scheletată maxilară văzută dinspre ocluzal (zona rugilor palatine neacoperită de conectorul principal maxilar).

Când situația clinică impune un traseu al conectorului principal maxilar extins și în zona rugilor palatine, este foarte importantă plasarea limitei marginale anterioare pe versantul distal al unei rugi, astfel încât grosimea conectorului să fie cât mai puțin percepută de către pacient.

Un aspect deosebit de important îl reprezintă și design-ul cât mai simetric al conectorului, raportat la linia medio-sagitală, precum și finisarea și lustruirea maximă a feței sale externe (Fig. 3).



Fig. 3. Proteza parțială scheletată maxilară + proteza parțială fixă, aplicate pe model.

Conectorii principali mandibulari cel mai frecvent utilizați sunt bara linguală și plăcuța linguală dento-mucozală. Plăcuța linguală dento-mucozală (Fig. 4) poate fi impusă de o înălțime insuficientă a rebordului alveolar în zona frontală linguală, sau de o valoare redusă a suportului parodontal al dinților restanți. Grosimea mai redusă a acestui

tip de conector principal mandibular, precum și o modelare adecvată a suprafeței sale externe, reproducând anatomia elementelor câmpului protetic pe care la traversează (Fig. 4), contribuie mult la asigurarea confortului tactil, funcționalitatea limbii nefiind mult perturbată.



Fig. 4. Plăcuța dento-mucozală linguală – fața externă.

Având un traseu oblic la nivelul feței linguale a dinților frontali, este binevenită asigurarea unui sprijin supracingular al plăcuței, (prin crearea unei trepte supracingulare, pe fața linguală a protezei parțiale fixe – fig. 5), care diminuează efectul disortodontic al acesteia asupra dinților frontali restanți.



Fig. 5. Modelarea fețelor linguale a frontalilor mandibulari cuprinși în proteza parțială fixă – treapta supracingulară.

Spre deosebire de conectorii principali maxilari, a căror față mucozală este lustruită doar electrolytic (pentru a favoriza adeziunea), fața mucozală a conectorilor mandibulari (Fig. 6) poate fi lustruită până la un luciu maxim, pentru a reduce aderarea alimentelor, acești conectori fiind întotdeauna distanțați de fibromucoasă.



Fig. 6. Plăcuța dento-mucozală linguală – vedere dinspre mucozal.

Rezultate și discuții

Alegerea tipului conectorilor principali utilizați în protezarea mobilizabilă a edentației parțiale, se face ținând cont atât de profilaxia adecvată a țesuturilor traversate de traseul acestora, cât și de posibilitățile de refacere optimă a funcțiilor aparatului dento-maxilar.

Confortul oferit pacientului depinde atât de percepția sa mai redusă, cât și de contribuția conectorului (este vorba de cei maxilari) la menținerea și sprijinul protezei, suplimentând factorul de sprijin muco-osos, reprezentat de crestele edentate.

Principiile generale de concepție ale conectorilor principali trebuie riguros respectate, de profilaxia adecvată a elementelor câmpului protetic depinzând fiabilitatea ansamblului protetic.

Asigurarea profilaxiei parodonțiului marginal al dinților restanți prin foliere sau decoletare (Fig. 4), are în vedere pericolul posibilei apariții a unui fenomen de diapnezie a mucoasei, astfel încât situația clinică prezentă este cea care decide conduita noastră în această direcție.

Concluzii

Tipul de conector principal utilizat în tratamentele mobilizabile ale edentației parțiale (ca și design-ul întregii proteze) este întotdeauna ales de clinician, singurul în măsură să aprecieze traseul acestuia, astfel încât prejudiciul asupra câmpului protetic să fie minim.

Rigiditatea conectorului principal trebuie întotdeauna realizată, chiar dacă dorințele inițiale ale pacientului nu converg cu design-ul stabilit de practician.

Fiabilitatea adecvată a întregului ansamblu protetic și lipsa de prejudicii imediate sau tardive, aduse stării prezente a tuturor elementelor câmpului protetic, constituie criteriul obiectiv de apreciere a rezultatelor tratamentului.

Conceperea conectorilor principali ai protezelor scheletate are în vedere și problemele de biodinamică caracteristice fiecărui caz clinic, contribuția conectorilor principali la menținerea și stabilitatea protezelor fiind uneori hotărâtoare în reușita tratamentului protetic (mai ales când dinții restanți au o topografie sau o valoare parodontală nefavorabilă).

Bibliografie

1. PHOENIX R.D., CAGNA D.R., DeFREEST Ch.F.: *Stewart's Clinical Removable Partial Prosthodontics*. Third Edition, Quint Publ, Chicago, 2003.
2. Mc GIGNEY G.P., CASTELBERRY D.J.: *Mc Cracken's Removable Partial Prosthodontics*. 9th Ed. St. Louis, Mosby, 1995.
3. KROL A.J.: *Removable partial denture design*. San Francisco, 1972.
4. FRECHETTE A.R.: *The influences of partial denture design on distribution of force to abutment teeth*. J Prosthodont. Dent., 2001; 85:527-539.
5. LIANA MARIA LASCU: *Proteza parțială mobilizabilă scheletată. Etape clinico-tehnice în realizarea protezei parțiale mobilizabile scheletate. Reparații și optimizări*. Ed. Medic. Univ. „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2006.

Peculiarities in planning the maxillary and mandibular major connectors for the optimum functional rehabilitation of the dental maxillary apparatus

LIANA MARIA LASCU

Summary

The functional rehabilitation of the dental maxillary apparatus establishes an objective criterion for the patient's appreciation of the prostheses' quality (the promoter of the prostheses). This assures a shortening of the biologic and psychic integration time of the prostheses.

There can not be accepted major abnormalities from the general principles of the planning of the major connectors (1, 2, 3), but the individualized choice of these, according to the morpho - physiologic prosthetic elements is absolutely necessary.

Copying the anatomic forms of the prosthetic elements, which are crossed by the major connector, adequate polishing and burnishing, as also assuring the prophylaxis of the oral tissues which are sensitive to pressure, constitute base elements for the design settling of the major connector (1, 4, and 5).

Key words: major connector, design, prophylaxis.

O CERCETARE A MERCHANDISINGULUI PRODUSELOR COSMETICE.

IOANA BORZA, C. POLINICENCU

Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Merchandisingul este o ramură a marketingului care are ca obiectiv principal creșterea vânzărilor prin prezentarea cât mai atractivă a produselor. Materialul de promovare utilizat în cadrul merchandisingului este însuși produsul. Lucrarea analizează comportamentul cumpărătorului la achiziționarea produselor cosmetice și impactul merchandisingului asupra creșterii vânzărilor

Cuvinte cheie: *merchandising, comportamentul consumatorului*

Introducere

Farmacile comunitare furnizează populației medicamente, dar și produse igienico-sanitare și cosmetice. Dacă până acum 10-14 ani, pentru vinderea unui produs cosmetic, singura condiție obligatorie era ca acesta să existe pe piață, astăzi datorită numărului mare de produse cosmetice indigene și de import, acest lucru a devenit o problemă. Concurența între producătorii români și marile companii internaționale este acerbă. Trecerea de la forma de vânzare clasică (cu vânzători) la autoservire, tendința accentuată a consumatorilor de a-și achiziționa și produsele cosmetice din supermarketuri, spațiul redus din magazine, concomitent cu oferta tot mai mare de produse, precum și timpul din ce în ce mai redus al consumatorilor, sunt doar câțiva din factorii care au dus în mod firesc la apariția merchandisingului.

Obiectivul acestei lucrări este acela de a demonstra importanța majoră a merchandisingului pe piața produselor cosmetice. Ca și marketingul, merchandisingul este știință și artă. Este o știință pentru că se bazează pe cunoaștere organizată, pe cercetare și pe experimente. Este o artă pentru că nu se poate dezvolta fără creativitate. Merchandisingul este o ramură a marketingului care reprezintă totalitatea metodelor pe care producătorii și distribuitorii le folosesc pentru prezentarea produsului la punctul de vânzare cu scopul de a determina consumatorul să-l achiziționeze. Altfel spus, merchandisingul reprezintă un complex de acțiuni menite să pună un produs “în cel mai mare pericol de a fi vândut”. [1-2]

Cunoașterea și de către farmaciști a principiilor merchandisingului este utilă și necesară.

Materiale și metodă

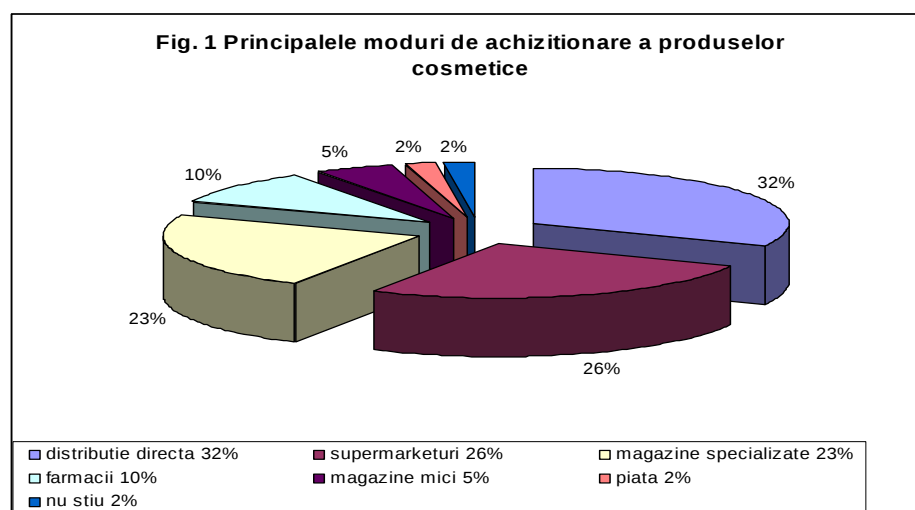
Merchandisingul se bazează, în principal, pe comportamentul consumatorilor. Pentru a studia acest comportament în domeniul produselor cosmetice s-au întocmit niște chestionare, cu întrebări de tip închis, care au fost înmânate unui număr de 200 de persoane, la ieșirea din magazine. Întrebările au avut ca obiect de studiu doar grupa produselor de îngrijire facială a principalilor competitori pe piață, respectiv mărcile:

L'Oreal, Garnier, Nivea, Avene, Farmec. Cu ajutorul chestionarelor s-a încercat să se afle locurile preferate de consumatori pentru achiziționarea produselor cosmetice, comportamentul la cumpărare, importanța pe care o acordă modului în care sunt prezentate produsele și factorii care îi determină să cumpere un anumit produs cosmetic.

Rezultate și discuții

Studiul comportamentului de cumpărare al consumatorului român de produse cosmetice, efectuat pe baza celor 200 de chestionare, a demonstrat că: **principalele moduri de achiziționare a produselor cosmetice de îngrijire facială** sunt (figura nr.1):

- cataloagele de prezentare ale diferitelor firme (distribuție directă-32%)
- supermarketuri (expunere liberă-26%),
- magazinele de specialitate (23%)
- farmacii (10%).

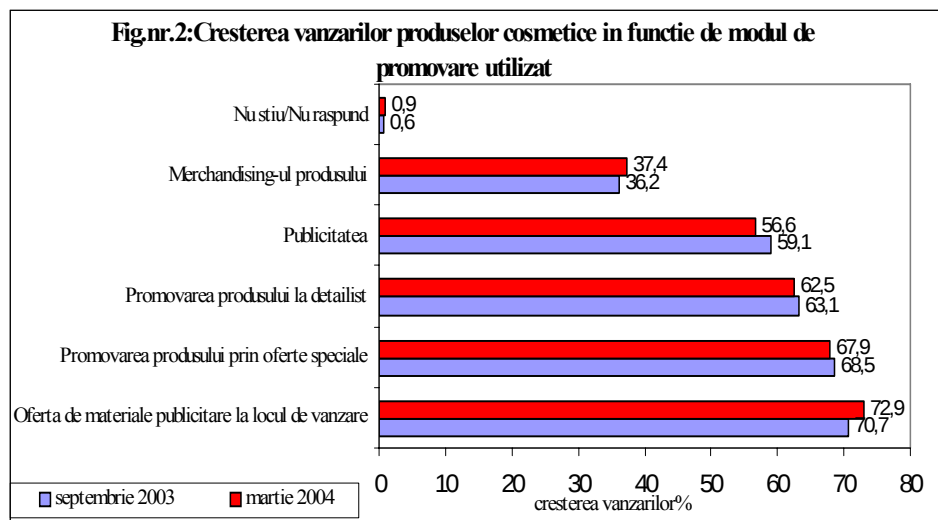


Se observă o orientare clară a cumpărătorilor spre distribuția directă și apoi spre supermarketuri și magazine de specialitate. Acest comportament este ușor de înțeles, deoarece în cazul distribuției directe cumpărătorul este contactat de firma distribuitoare, este lămurit asupra calităților produsului și convins să-l cumpere (Avon, Oriflame). În cazul supermarketurilor, cumpărătorul poate studia în voie produsele și îl poate alege pe cel pe care îl preferă sub aspectul calitate/preț. În magazinele de specialitate, cumpărătorul beneficiază de sfatul competent al persoanelor din magazin, în alegerea produsului potrivit.

În privința **comportamentului consumatorilor la achiziționarea produselor cosmetice:**

- 80% din consumatorii produselor cosmetice nu sunt hotărâți asupra mărcii, iar 60% fac achizițiile din impuls;
- 50% din consumatorii care nu găsesc un produs la locul de vânzare vor căuta în altă parte, 35% vor căuta alt produs și doar 15% vor reveni;
- într-un punct de vânzare impulsul de cumpărare este mai mare la intrare, zonele din spate fiind mai puțin vizitate;
- majoritatea potențialilor clienți tind să meargă spre dreapta, deci cea mai bună poziție pentru plasarea unui produs este pe dreapta;
- satisfacția clienților este strâns legată de conceptul de calitate totală care implică atât calitatea produsului cât și a serviciilor.

Factorii care determină creșterea vânzărilor de produse cosmetice, în funcție de modul de promovare utilizat, sunt redați în fig. nr. 2:



Se observă că pe primul loc se situează promovarea produselor la punctul de vânzare prin oferirea de broșuri și materiale promoționale. Pe locul doi se situează promovarea produselor prin oferte speciale. Demonstrațiile de îngrijire sau machiaj efectuate de detailist, sunt din ce în ce mai apreciate de consumatori. Nu trebuie neglijate publicitatea și merchandisingul produselor.

Se cunoaște faptul că, dacă în cazul principalelor mijloace publicitare ("out of store"), dialogul cu un potențial consumator este de 4-6 secunde, la punctul de vânzare produsul comunică cu consumatorul final un timp mai îndelungat: aproximativ 10-20 secunde. Dacă, acolo, firma nu este reprezentată în cele mai bune condiții, riscul ca vânzările să nu se realizeze este foarte mare. Din acest motiv "bătălia" pentru consumatori se desfășoară la locul de vânzare și aici intervine **merchandisingul**.

Așa cum reiese din rezultatele studiului, pentru a fi cumpărat, pe lângă aspectele de calitate, design și atractivitate a ambalajului, **un produs cosmetic trebuie să fie amplasat adecvat**, adică în zone care să ofere *maximum de expunere* în fața consumatorului (la punctul de vânzare), *vizibilitate maximă* (în raft) și *comoditate în a ajunge la produs*. Producătorul sau distribuitorul de produse cosmetice trebuie să "jongleze" cu tehnicile de merchandising în funcție de specificul locului de vânzare.

Astfel, în cadrul supermarketurilor și a magazinelor cash&carry, care, de obicei, au un aranjament "tip grilă", respectiv grupele de produse sunt expuse liniar, pe tipuri de rafturi paralele întrerupte de zone de trecere perpendiculare, așezarea produselor cosmetice respectă principiul verticalității la grupe și orizontalității la produs (nu pe furnizori). Așezarea conform acestui principiu va permite consumatorului să găsească foarte ușor produsul căutat, cercetând raftul cu privirea de sus în jos. În caz contrar, pentru a parcurge un raft pe orizontală consumatorul ar fi nevoit, fie să se deplaseze de-a lungul raftului, fie să se depărteze de raft pentru a-l privi în ansamblu, variante incomode, care presupun un efort suplimentar.

În cadrul raftului, produsele cosmetice de întreținere facială se așează, de obicei, în ordinea schemei clasice de tratament, de la stânga la dreapta, respectiv: demachiante, loțiuni tonice, creme de întreținere zilnică, măști sau alte produse de întreținere săptămânală.

În cadrul unei grupe de produse (creme) există însă reguli stricte de aranjare, în funcție de preț și de imaginea mărcii respective.

Acest fapt este ilustrat în tabelul nr.1:

Tabel nr. 1: Recomandări privind așezarea în raft a produselor de întreținere facială, pentru respectarea regulilor de merchandising

Grupa: Produse de îngrijire facială	Preț (lei)	Înălțimea de expunere	Nivelul expunerii	Marca
Produse de lux	25-35	170-190cm	Deasupra nivelului ochiului	L'Oreal, Nivea Visage
Produse de calitate superioară	20-25	150-170 cm	La nivelul ochiului	Garnier, Aslavital, Gerovital Plant, Gerovital H3
Produse de uz curent	10-20	100-150 cm	La nivelul mâinii	Farmec, Carina, Elmiplant
Produse cu rulaje mari	5-10	50-100 cm	Sub nivelul mâinii	Ada, Doina,
Produsul cel mai ieftin	Sub 5	0-50cm	La nivelul picioarelor	Aro, Eva

Dacă rafturile sunt perfect ordonate, neatînse, efectul produs nu va duce neapărat la o creștere a vânzărilor, deoarece mulți cumpărători vor crede că produsul nu se vinde sau chiar vor avea rețineri să strice aranjamentul. Prin urmare câteva "goluri strategice" în raft pot sugera că marca respectivă se vinde bine. Este de menționat și numărul de rânduri de produs așezate unul lângă altul ("facing product"), care cresc impactul asupra consumatorului prin efectul de masă. [3]

În cadrul magazinelor specializate, se întâlnește același sistem de aranjare în comercializarea produselor cosmetice. Aici însă sunt prezente și numeroase standuri personalizate ale marilor firme cu rolul de a mări atractivitatea expunerii: L'Oreal (pentru mărcile L'Oreal și Garnier), Beiersdorf (pentru marca Nivea), Farmec (pentru mărcile Gerovital, Aslavital și Farmec), Laboratoarele Avene (pentru marca Avene). Mai mult decât atât, marile firme închiriază un spațiu în cadrul magazinului, în care plasează standuri luminoase și un specialist care acordă consultații și care invită cumpărătorii să testeze produsele în cadrul "testerelor" organizate în centrul spațiului. .

În cadrul farmaciilor, produsele cosmetice sunt aranjate la cel puțin un metru de client, pe grupe de produse. Pentru creșterea vânzărilor ar fi utilă expunerea produselor cosmetice cât mai aproape de consumator, fie în vitrine închise și bine luminate, fie în în sistem de autoservire, caz în care așezarea se va face vertical pe grupe de produs, în funcție de marcă.

În cadrul magazinelor mixte, cu spațiu de expunere mult mai redus, aranjarea produselor cosmetice se va face pe orizontală, iar consumatorul va trebui să-și plimbe privirea de la stânga la dreapta. Din acest motiv și prețul produselor cosmetice este recomandat a se afișa în stânga jos, nu la dreapta, pe centru sau pe partea inferioară a ambalajului.

Existența materialelor publicitare la locurile de vânzare (displayuri, broșuri, etichete de raft, semnalizatoare de raft, testere,etc.), standurile personalizate, demonstrațiile cosmetice atrag atenția și sporesc numărul de achiziții spontane pentru că: ajută potențialii consumatori să localizeze produsele, le diferențiază clar în fața concurenței, măresc recunoașterea mărcii și sporesc efectele campaniei publicitare.

Chiar dacă puțini producători români au reușit să se adapteze noilor tendințe ale pieței sub aspectul materialelor de promovare la locul vânzării, marile companii internaționale încep să folosească cu succes ultimele inovații tehnologice în domeniu, respectiv:

- rafturi luminoase sau cu lumină intermitentă (wobblere), care reprezintă calea cea mai ușoară și mai eficientă sub aspectul costurilor, pentru a te face remarcat în raft;
- holograme, lasere proiectate printr-un sistem oglindă care permit afișarea de imagini bidimensionale ale produsului, în mișcare pe o suprafață plană sau imagini tridimensionale ale produsului în spațiul liber;
- imagini tridimensionale ale produsului, ancorate de podea sau tavan, care permit utilizarea eficientă a spațiului din magazin.[3]

Toate acestea trebuie să se armonize perfect cu produsele, cu destinația lor, cu principiile și cultura consumatorilor, deoarece crearea unui *mediu ambiant plăcut* pentru consumatori este un principiu de bază al merchandisingului.

Un alt principiu de bază este *asigurarea unui stoc optim* din produsul expus în magazin, astfel încât să nu existe rupturi de stocuri, dar nici cantități, prea mari, care ar putea duce la campanii de promovare prin reducere de pret și implicit ar scădea considerabil profitul.

În final, se poate afirma că un merchandising de calitate se definește prin **regula PIES**: **plasarea (P)** produsului în calea consumatorului, **impactul (I)** asupra acestuia asupra cumpărătorului, **extinderea (E)** cotei de raft și **stocul (S)** optim necesar pentru asigurarea vânzărilor.[1]

Concluzii

Utilizând ca metodă de cercetare chestionarul, s-a investigat modul în care oamenii își achiziționează produsele cosmetice de îngrijire facială, comportamentul la cumpărare, importanța pe care o acordă modului în care sunt prezentate produsele și factorii care îi determină să cumpere un anumit produs cosmetic.

Achiziționarea produselor cosmetice de îngrijire facială se face, în primul rând, de la firmele care practică distribuția directă (32%), urmate de supermarketuri (26%) și de magazinele de specialitate (23%).

În privința comportamentului consumatorilor la achiziționarea produselor cosmetice: 80% din consumatorii produselor cosmetice nu sunt hotărâți asupra mărcii, iar 60% fac achizițiile din impuls. Promovarea produselor la punctul de vânzare, prin oferirea de broșuri și materiale promoționale, prin oferte speciale sau prin demonstrații practice de îngrijire sau machiaj, favorizează cumpărarea produselor respective.

Un rol important, la locul de vânzare îl joacă merchandisingul. Un merchandising adecvat oferă consumatorului de produse cosmetice următoarele avantaje: plasarea produselor în cele mai accesibile locuri de unde pot fi cumpărate: magazine specializate, farmacii, supermarketuri, o aranjare adecvată și atractivă, care oferă un ambiant plăcut și relaxant, maximum de expunere și comoditate în a ajunge la produs.

Producătorilor și distribuitorilor merchandisingul le oferă: creșterea substanțială a vânzărilor și promovarea unitară și constantă a imaginii produselor din portofoliu.

Bibliografie

1. MAXIM C.: *Merchandising pur si simplu*, Editura Economică, București 2003, pg.98-100;
2. MIHAI I.: Cremele de față, *Magazinul Progresiv*, martie 2004, pg.32-37;
3. Proximity B: Merchandising: Cum schimba noua tehnologie fața magazinului de astăzi, *Magazinul Progresiv*, vol.5, nr.57, 2004, pg 47-50.

A research of merchandising cosmetical product

IOANA BORZA, C. POLINICENCU

Summary

The merchandising is a segment of marketing, which has as the first objective the sales increase with a more attractive products presentation. The advertising material used in this way is the product itself. The aim of the study is to analyse the consumers of cosmetic products requires and the impact of the merchandising on sales increase.

Keywords: merchandising, consumers habits.

DETERMINAREA PROFILURILOR DE DIZOLVARE A PENTOXIFILINEI DIN COMPRIMATE RETARD PE BAZĂ DE MATRIȚĂ HIDROFILĂ

ELEONORA MIRCIA¹, EMESE SIPOS², SILVIA IMRE³, VERONICA AVRIGEANU¹, GYÖNGYI CSEGEDİ⁴, ADRIANA POPOVICI², G. HANCU⁵

¹Disciplina de Chimie Organică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Tehnologie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Disciplina de Analiza Medicamentului, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Gedeon Richter Romania SA, Târgu-Mureș

⁵Disciplina de Chimie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Rezumat

Scopul acestui studiu a fost de a compara profilurile de dizolvare ale pentoxifilinei din comprimate cu cedare prelungită pe bază de matriță hidrofilă. Ca formatori de matriță hidrofilă s-au utilizat hidroxietilceluloza (HEC) și hidroxipropilmetilceluloza (HPMC) în diferite proporții. Incorporarea pentoxifilinei în matriță s-a realizat prin metoda granularii umede.

Studiul de dizolvare s-a efectuat după metoda din USP 24, utilizând aparatul cu palete, la o rotație de 50 rpm și apă distilată la $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ca mediu de dizolvare. Determinarea s-a efectuat prin analiză spectrofotometrică în UV la 274 nm.

Studiul formulărilor obținute experimental cu 400 mg pentoxifilină/comprimat, s-a efectuat comparativ cu produsul industrial de referință Trental 400 mg.

Cuvinte cheie: *pentoxifilină, profil de dizolvare, matriță hidrofilă*

Introducere

Pentoxifilina este un derivat xantinic utilizat ca vasodilatator-antiischemic.

Pentoxifilina îmbunătățește fluxul sanguin în microcirculație, ameliorează proprietățile reologice ale sângelui prin îmbunătățirea capacității de deformare a eritrocitelor, micșorarea vâscozității sângelui și inhibarea agregării plachetare [1].

Formele farmaceutice cu acțiune prelungită cu pentoxifilină conțin în mod frecvent substanță activă în concentrație de 400 mg pentoxifilină/comprimat.

În prezentul studiu ne-am propus formularea a cinci tipuri diferite de comprimate retard cu pentoxifilină pe bază de matriță hidrofilă. Ca formatori de matriță hidrofilă am utilizat hidroxietilceluloză (HEC) și hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) în diferite proporții: hidroxietilceluloză (HEC) 17%, 34% (F₅, F₁) și

hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) 31%, 34%, 45% (F₄, F₂, F₃). Încorporarea pentoxifilinei în matriță s-a realizat prin metoda granularii umede, utilizând ca aglutinant o soluție apoasă 5% de PEG 6000. Din matrițele obținute experimental cu 400 mg pentoxifilină/comprimat, am determinat profilurile de dizolvare ale pentoxifilinei comparativ cu produsul industrial de referință Trental 400 mg.

Materiale și metodă

Materiale

S-a folosit pentoxifilină (Terapia), Trental 400mg (Aventis Pharma) ca produs de referință, hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) de tip Methocel K4M Premium EP (Colorcon), hidroxietilceluloză (HEC) de tip Natrosol 250M (Aqualon Hercules), PEG 6000 (Polietilenglicol 6000, Macrogol 6000) (Merck), stearat de magneziu vegetal (Faci Spa), siliciu coloidal anhidru (Aerosil 200) (Degussa), talc (S&D Chemicals, Cunningham House, Harrow, GB), lactoză (S&D Chemicals, Cunningham House, Harrow, GB). Toți excipienții utilizați au avut calitate farmaceutică și puritate analitică.

Aparatura

- Tester de dizolvare Hanson Research SR⁺
- Spectrofotometru UV Shimadzu 1650 PC

Prepararea comprimatelor

Comprimatele retard cu pentoxifilină încorporată în matrițe hidrofile cu compoziția și concentrația diferită a polimerilor hidrofilii folosiți s-au obținut prin procedeul granularii umede, urmat de comprimarea granulatelor uscate. În tabelul I sunt redate compozițiile formulărilor studiate.

Amestecul omogenizat al pentoxifilinei cu polimerul hidrofil formator de matriță (HPMC respectiv HEC) s-a granulat pe cale umedă cu o soluție apoasă 5% de PEG 6000. Masa obținută s-a trecut prin sita III. După uscarea granulatelor, s-a adăugat stearat de magneziu, aerosil, talc (lubrifianți) și lactoză (diluant). Amestecul s-a trecut prin sita IV și s-a comprimat. S-a folosit procedeul comprimării la o mașină de comprimat cu excentric (Korsch) cu un singur ponson cu diametrul de 13 mm, folosind aceeași presiune de comprimare pentru toate formulările. Comprimatele obținute au avut suprafața plană și netedă.

Tabelul I. Compozițiile comprimatelor retard formulate cu pentoxifilină încorporată în matrițe polimerice hidrofile

Ingrediente(mg)	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅
Pentoxifilină	400,00	400,00	400,00	400,00	400,00
HPMC	-	272,00	360,00	248,00	-
HEC	272,00	-	-	-	136,00
PEG 6000	14,24	11,00	6,40	7,80	7,12
Stearat de magneziu	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Aerosil	80,00	80,00	-	80,00	80,00
Talc	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
Lactoză	1,76	5,00	1,60	32,20	144,88
Proporția de polimer în matriță (%)	34,00	34,00	45,00	31,00	17,00

Testul de dizolvare

Testul de dizolvare "in vitro" s-a realizat în conformitate cu prevederile USP 24 [2] din produs formulat cu 400 mg pentoxifilină, comparativ cu Trental, 400 mg (produs de referință). A fost utilizat aparatul nr.2 (cu paletă); ca mediu de dizolvare se utilizează 1000 ml apă distilată [3], menținută la o temperatură constantă de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. În toate experimentele, viteza de rotație a fost de 50 rpm. Testele s-au efectuat pe câte 6 comprimate din fiecare formulare studiată [4,5,6].

Pentru dozarea pentoxifilinei eliberată din forma farmaceutică, în fiecare experiment au fost prelevate probe de câte 0,2 ml soluție la intervalele 20, 30, 60 minute în prima oră, din 30 în 30 de minute trei ore și apoi din oră în oră. Testul se efectuează timp de 8 ore. Volumul de soluție prelevat este înlocuit cu un volum echivalent de apă distilată, pentru a se menține un volum constant al mediului de dizolvare. Probele prelevate (0,2 ml) se diluează cu apă distilată la 10 ml.

Pentoxifilina a fost determinată prin analiza spectrofotometrică în UV la 274 nm, față de un blank de apă distilată.

Rezultate și discuții

În tabelul II sunt redate cantitățile de substanță activă (pentoxifilină) cedată din comprimatele studiate, la diferiți timpi de prelevare a probelor.

Tabelul II. Cantitatea de pentoxifilină (PTX) dizolvată din formulările studiate

Timp (minute)	Trental 400 mg (%)	PTX, F ₁ (%)	PTX, F ₂ (%)	PTX, F ₃ (%)	PTX, F ₄ (%)	PTX, F ₅ (%)
20	5,16	4,96	5,73	5,92	5,16	4,96
30	8,41	8,79	8,60	8,47	10,32	8,28
60	11,14	18,13	18,45	20,61	18,14	15,33
90	23,51	31,78	39,52	36,54	34,95	28,72
120	31,18	49,38	51,17	49,59	50,32	47,85
150	39,14	52,86	57,11	54,77	54,83	51,20
180	42,86	60,36	68,21	65,24	65,53	58,45
240	54,69	75,72	84,96	83,43	76,25	70,79
360	62,99	83,95	91,99	87,14	87,05	81,41
480	80,08	98,93	98,60	95,10	99,40	96,26

Figura 1 prezintă profilurile de dizolvare ale pentoxifilinei din comprimatele pe bază hidroxiethylceluloză (F₁, F₅) comparativ cu produsul de referință Trental 400 mg, iar Figura 2 prezintă profilurile de dizolvare ale pentoxifilinei din comprimatele pe bază hidroxiipropilmetilceluloză (F₂, F₃, F₄) comparativ cu produsul de referință Trental 400 mg.

Din profilul de dizolvare (Figura 3) reiese că toate comprimatele preparate cedează substanța activă (pentoxifilina) într-un interval mai lung (până la opt ore).

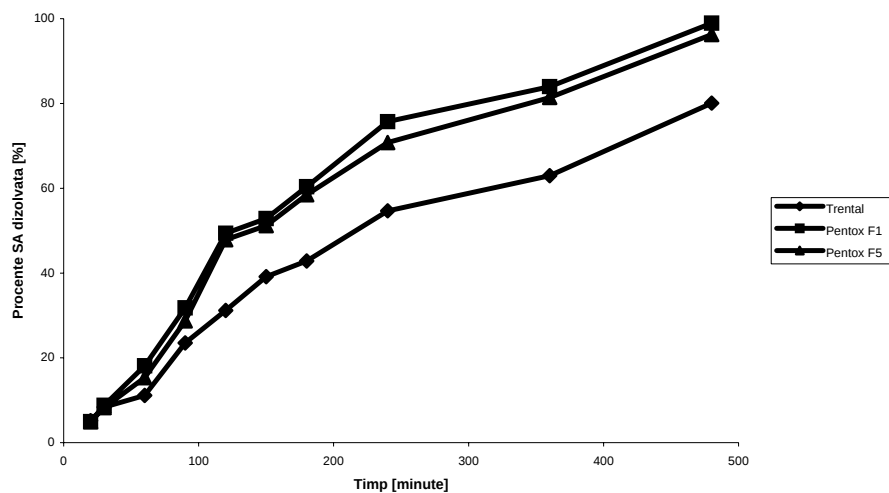


Fig. 1. Profilurile de dizolvare ale pentoxifilinei din formulările cu hidroxi-etilceluloză și din produsul de referință (Trental 400 mg)

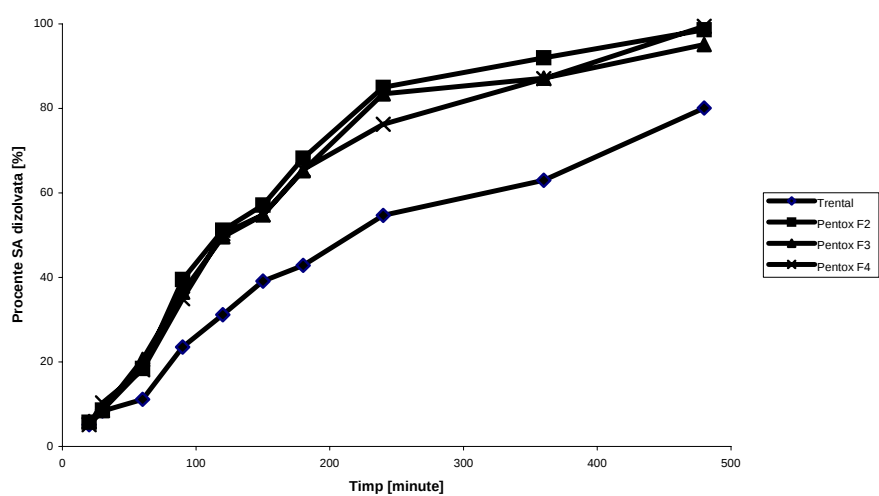


Fig. 2. Profilurile de dizolvare ale pentoxifilinei din formulările cu hidroxi-propilmetilceluloză și din produsul de referință (Trental 400 mg)

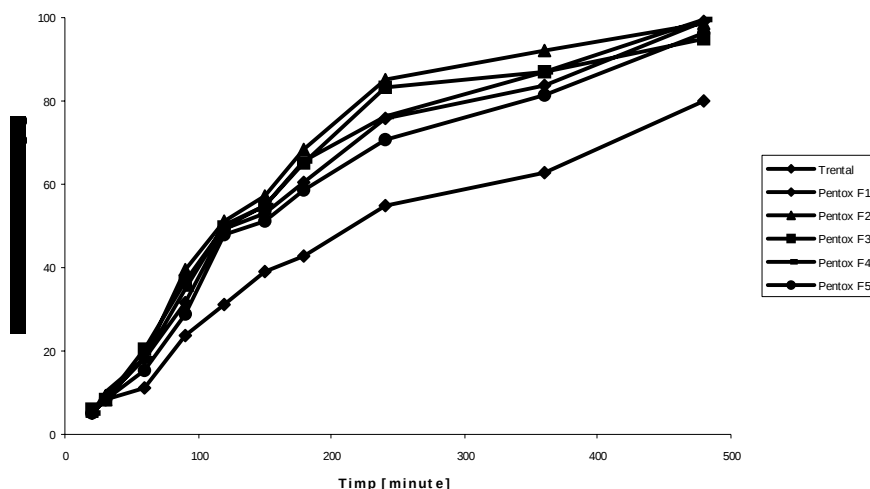


Fig. 3. Compararea profilelor de dizolvare ale pentoxifilinei din formulările propuse și din produsul de referință (Trental 400 mg)

În funcție de natura polimerului formator de matriță hidrofilă utilizat, există câteva diferențe.

Cu cât concentrația de HPMC din matriță este mai mare, cu atât se prelungește și intervalul de timp în care pentoxifilina se dizolvă (F₂ cu 34% HPMC, F₃ cu 45% HPMC și F₄ cu 31% HPMC).

Cu cât concentrația de HEC din matriță este mai mare, cu atât pentoxifilina este cedată mai rapid (F₁ cu 34% HEC, F₅ cu 17% HEC).

Dintre cele cinci formule propuse, F₃ cu 45% HPMC, respectiv F₅ cu 17% HEC au un profil de dizolvare asemănător cu preparatul industrial de referință studiat (Trental 400 mg).

Concluzii

S-au formulat cinci tipuri diferite de comprimate retard cu pentoxifilină pe bază de matriță hidrofilă, cu două tipuri de polimeri: hidroxietilceluloză (HEC) și hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) utilizați în concentrații diferite.

Din analiza profilelor de dizolvare, rezultă că toate cele cinci formulări prezintă o cedare lentă, iar comprimatele cu HPMC 45% și HEC 17% au un profil de dizolvare mai apropiat de cel al Trentalului.

Diferențele înregistrate se datorează tehnicii de preparare a comprimatelor comparativ cu preparatul de referință.

Bibliografie

1. STROESCU V. : *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Editura Medicală, București, 2001, 422-423.
2. ^{xxx}USP 24, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1997
3. VREČER F. , KRAMAR A.: Study of pentoxifylline release from matrix tablets based on cellulose ethers , Proc. 1st World Meeting of APGI/APV , Budapest, May 1995, Summary book, 1995 , 249-250.

4. BYNDU U., PANDIAU K., NARAYANAN S.R.: Determination of pentoxifylline in pharmaceutical preparations , *Pharmazie*, 1993, 48, 621-622.
5. VLASE L. , TEVET A. , LEUCUȚA S.E .: Compararea profilurilor de dizolvare ale pentoxifilinei din comprimate cu cedare prelungită utilizând metode model-dependente, *Farmacia Buc.*, 2005, 3, 11-17.
6. YUEN K.H. , WONG J.W. , PEH K.K.et al : Comparative bioavailability study of two controlled release pentoxifylline tablet preparations, *Drug.Dev.Ind.Pharm.*, 2000, 7, 803-807.

Determination of dissolution profiles of pentoxifylline from modified release tablets based on hydrophilic matrix

ELEONORA MIRCIA, EMESE SIPOS, SILVIA IMRE, VERONICA AVRIGEANU, GYÖNGYI CSEGEDİ, ADRIANA POPOVICI , G. HANCU

Summary

The aim of this study was the comparison between dissolution profiles of slow release tablets containing pentoxifylline based on hydrophilic matrix. Hydrophilic matrix agents were used hydroxyethylcellulose (HEC) and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in different ratio. The pentoxifylline inclusion in the matrix has been carried out by water granulation.

The dissolution studies were performed using the method from USP 24, using the paddle method, and water as medium of dissolution at $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, at a rotation speed of 50 rpm. The determination was performed by spectrophotometric assay in UV at 274 nm. The study of experimental formulations with 400 mg pentoxifylline/tablet was performed by comparing it to the industrial reference product, Trental 400 mg.

Key words: pentoxifylline, dissolution profile, hydrophilic matrix

VALIDATION OF AN UV-SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR ASSAY OF THREE CEFALOSPORINS (CEFALEXIN, CEFADROXIL, CEFACLOR) IN PHARMACEUTICAL PRODUCTS

ANTONELA BOGDAN¹, ELENA CUREA²

¹- Sandoz SRL Targu Mureş

²- University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Haţieganu” Cluj Napoca

Abstract

An UV-spectrophotometric method was studied for assay of cefalexin, cefadroxil and cefaclor in dry suspensions, capsules and dispersible tablets.

The analysis was performed using Jasco V530 UV-VIS spectrophotometer at 262 nm wavelength. Samples containing 0.003g% active ingredient in water were studied with this method and confirmed statistical validation parameters (stability, precision, accuracy, linearity and reproducibility) within accepted limits.

This method has the advantages of precision, sensitivity, reproducibility, cost and time effective for routine control of these drugs in quality control laboratories.

Keywords: Cefalosporins, spectrophotometry, UV

Assumptions and scope of the study

Cefalexin, cefadroxil (Ist generation) and cefaclor (IId generation) are oral cephalosporinic antibiotics with broad spectrum, described below as general structure (figure 1, tabel 1) [1] Monographies are described by actual pharmacopoeias [2,3].

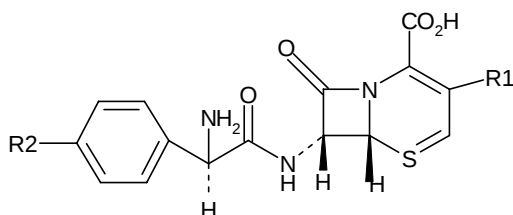


Fig. 1 General chemical structure of studied cephalosporins

Tabel I. Structure of radicals

Cefalosporine name	R ₁	R ₂
CEFALEXIN	-CH ₃	-H
CEFADROXIL	-CH ₃	-OH
CEFACLOR	-H	-Cl

Content of active ingredient in pharmaceutical forms (capsules, tablets, dry suspensions) is an important test of quality specification verified during in-process control, for releasing of finished product but in stability studies also. Validation of an quantitative method for rapid assay of active ingredients in pharmaceutical forms is the aim of this study. [4, 5, 6]

Composition of studied drugs is a mix of active ingredient with excipients: flavors, suspensibility agents, flowability agents, lubricants, antiadherents, diluents, sweeteners, preservatives.

Materials and method

Materials:

-CEFALEXIN: dry suspension 125mg/5 ml, dry suspension 250mg/5 ml, dry suspension 375mg/5 ml, capsules 250mg, capsules 500mg (producer Lek Pharmatech);
-CEFADROXIL: dry suspension 125mg/5 ml, dry suspension 250mg/5 ml, dry suspension 500mg/5 ml, capsules 250mg, capsules 500mg, dispersable tablets of 1000mg (producer Lek Pharmatech) ;
-CEFACOLOR: dry suspension 125mg/5 ml, dry suspension 250mg/5 ml, dry suspension 375mg/5 ml, capsules 250mg, capsules 500mg (producer Lek Pharmatech).

Standard substances:

-cefalexin monohydrate working standard, calibrated against reference substance (Lek Pharmatech, Tg. Mures, Romania)
-cefadroxil monohydrate working standard, calibrated against reference substance (Lek Pharmatech, Tg. Mures, Romania)
-cefacolor monohydrate working standard, calibrated against reference substance (Lek Pharmatech, Tg. Mures, Romania)

UV spectrophotometric method was chosen due to accesability and rapidity in providing results for assay

Instruments:

UV-VIS Jasco V530 Spectrophotometer
 $\lambda = 262 \pm 2 \text{ nm}$, cuve 1cm, blank liquid: water

Samples and standards preparation:

- Standard solution: 0,0300g working standard, accurately weighed, are transferred into an 100ml volumetric flask, 80ml water were added, the flask was placed into an ultrasonic bath until complete dissolution and complete to volume with water. 10ml of this solution are accurately transferred into an 100 ml volumetric flask and complete to volume with water.

- Sample solution for dry suspensions: 0,60 g dry suspension accurately weighed are transferred into an 100ml volumetric flask, 80ml water were added, the flask was placed into an ultrasonic bath until complete dissolution and complete to volume with water. 10ml of this solution are accurately transferred into an 100 ml volumetric flask and complete to volume with water.

- Sample solution for capsules: 0,03 g powder from capsules accurately weighed are transferred into an 100ml volumetric flask, 80ml water were added, the flask was placed into an ultrasonic bath until complete dissolution and complete to volume with water. 10ml of this solution are accurately transferred into an 100 ml volumetric flask and complete to volume with water.

Spectrum of sample solutions and standard solution are read at $262 \pm 2 \text{ nm}$, using water as blank (figure 2)

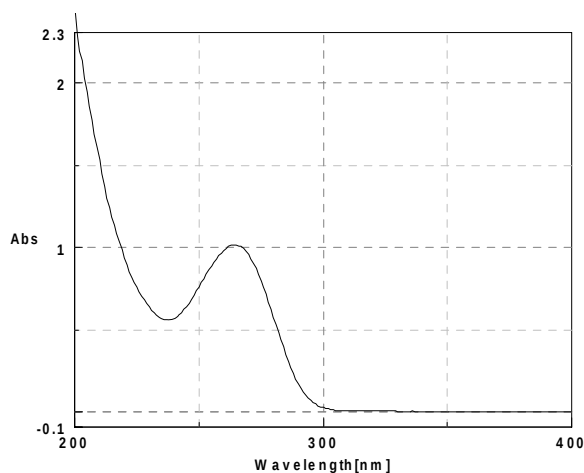


Fig. 2. Absorption spectrum of cefaclor

Results and discussions

During method validation the following parameters were studied: stability, precision, reproducibility, accuracy, linearity.

For evaluation of stability absorbances values must not differ more than 1% of first recorded value during 4 hours from sampling preparation. Figure 3 represents variations (%) against first recorded value.

Results: for all analysed products, sample solution was stable enough time for determinations made.

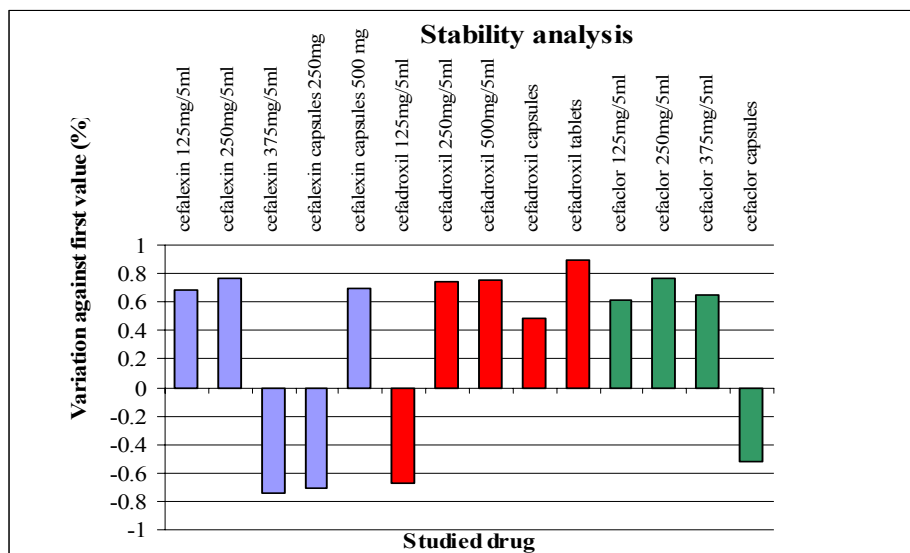


Fig. 3. Stability analysis

For precision evaluation, relative standard deviation (RSD) of absorbances obtained from 6 samples of the same product must not exceed 1,5%. Relative standard deviation was less than this limit for all samples (Higher values were: 1,41% for cefaclor in dry suspensions of 125mg/5ml). Results are described in figure 4 .

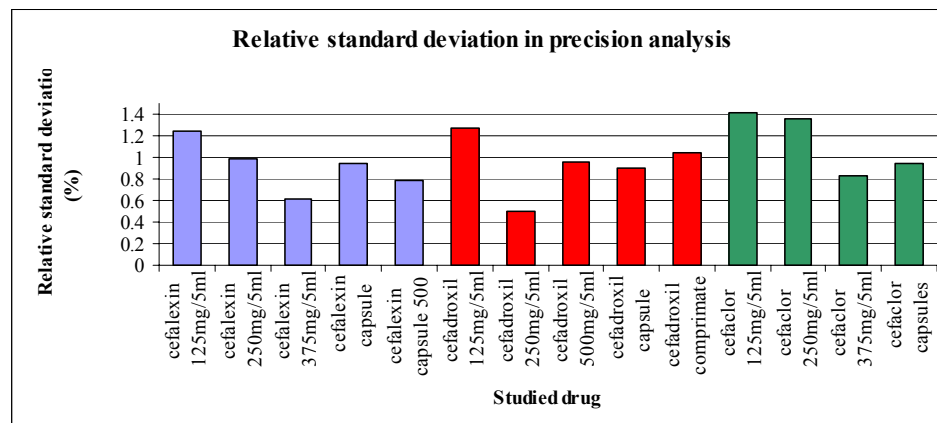


Fig 4. Precision analysis

For linearity demonstration, interval between 50-150% of active ingredient working concentration in drugs was studied for all pharmaceutical forms. Regression lines were obtained and correlation coefficients were calculated. The limit was set higher than 0,995 (figure 5).

Results: closest to the limit was those for cefaclor in dry suspension of 125mg/5 ml (0,9953).

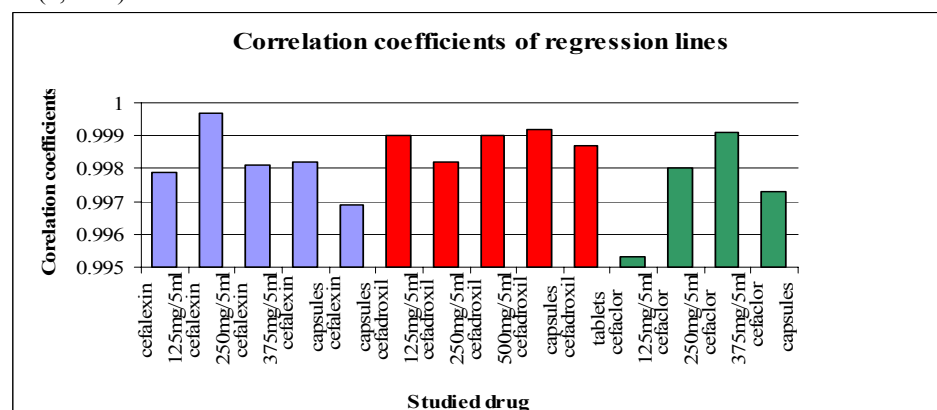


Fig. 5. Analysis of correlation coefficients

Accuracy was expressed through recovery percentage of a known amount of analyt in mixture with placebo (50, 100 and 150% analyt of declared amount of active ingredient). Recovery (%) of active ingredient must be between 95%-105% as theoretical values for each concentration level. Results are described in figures 6, 7, 8: closest to the limits recovery was 104,88% for Cefalexin dry suspension of 125mg/5ml for concentration level of 100%.

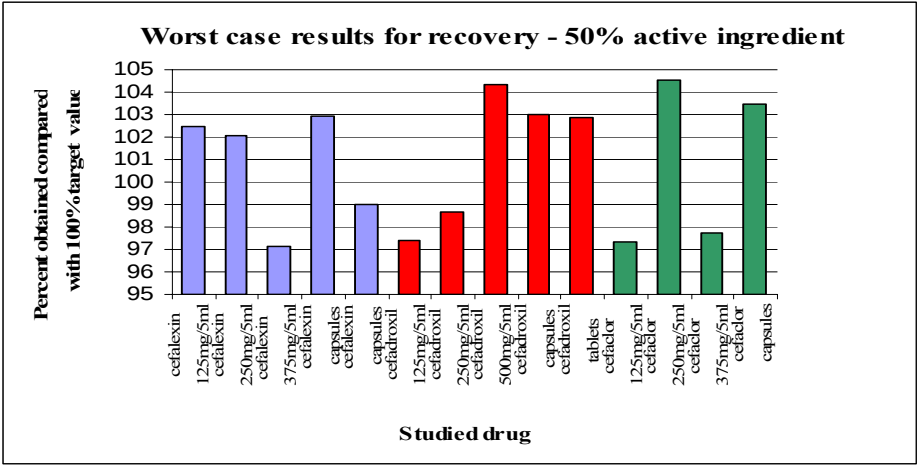


Fig. 6. Accuracy- 50% active ingredient

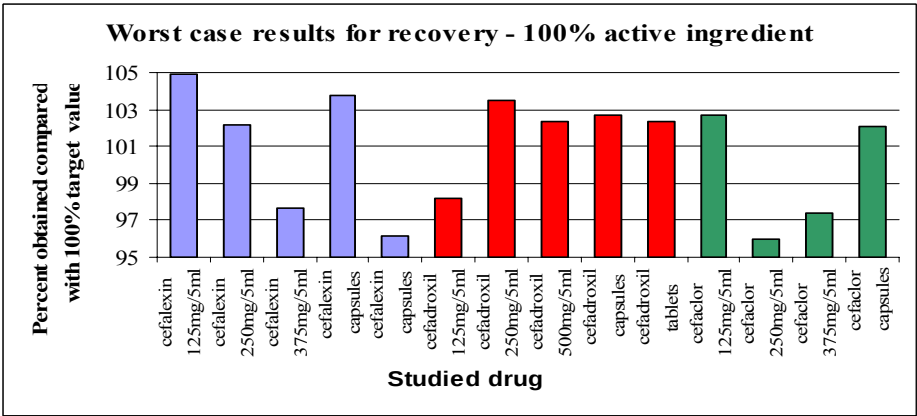


Fig. 7. Accuracy- 100% active ingredient

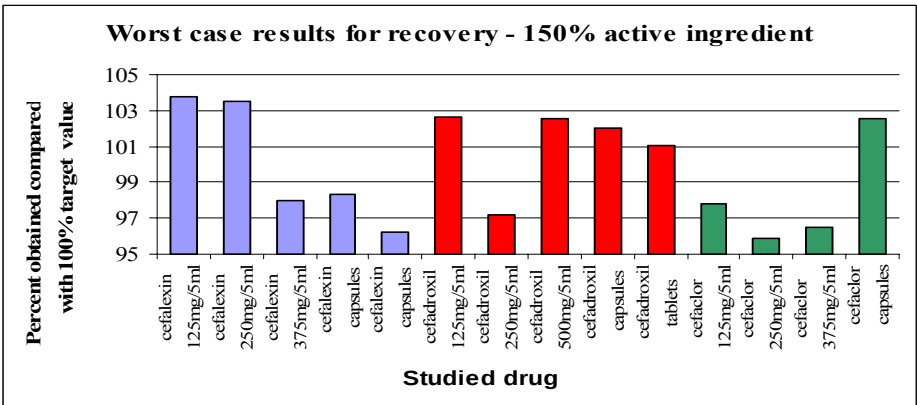


Fig. 8. Accuracy- 150% active ingredient

For reproducibility determination 3 samples of each product were analysed according to method by two analysts. Difference between mean value obtained by two analysts must be less than 2%. Highest difference was for Cefaclor dry suspension of 375mg/5 ml – 1,39% (figure 9).

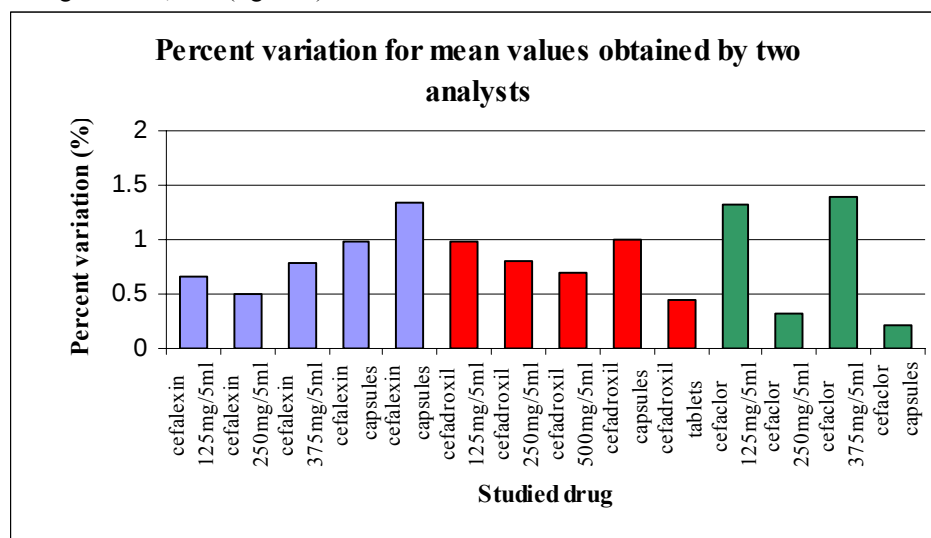


Fig 9. Percent variation for mean value

Conclusions

This UV spectrophotometric method at 262 nm (blank liquid: water) was validated for assay of cefalexin, cefadroxil or cefaclor in oral pharmaceutical forms (capsules, tablets, dry suspensions) in presence of excipients.

Samples were stabile during determinations (4 ore), RSD was between 0,49-1.41%, correlation coefficients of regression lines were higher than 0,995, method accuracy is between 95,96-104,88%, percentage variation of mean values obtained by two analysts is between 0,21-1,39%.

This method is suitable for in-process control and releasing of finished products also. Is simple, quick, economic but specific, precise and stabile, also. All these characteristics were demonstrated through results in this study.

Bibliografie

1. ONIGA O., BRÂNDUȘA TIPERCIUC, *Antibiotice antibacteriene*, Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 2003, 69-102
2. European Pharmacopoeia 5th Edition 2007 (5.8)
3. USP 30-NF25 First supplement
4. ICH Harmonised Tripartite Guideline, *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1)*, Current Step 4 version, November 2005
5. EURACHEM Guidance Document No. 1/WELAC Guidance Document No. WGD 2: *Accreditation for chemical laboratories: Guidance on the interpretation of the EN 45000 series of standards and ISO/IEC Guide 25*, 1993
6. US EPA, Guidance for method development and method validation for the Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) Program, Washington, 1995

Validarea metodei spectrofotometrice în UV de determinare a unor cefalosporine (cefalexin, cefadroxil, cefaclor) din produse farmaceutice

ANTONELA BOGDAN, ELENA CUREA

Rezumat

S-au confirmat prin studii de laborator caracteristicile de performanță ale unei metode spectrofotometrice în UV cu cerințele pentru aplicarea ei la determinarea cantitativă a cefalexinului, cefadroxilului și cefaclorului din pulberi suspendabile, capsule și comprimate dispersabile.

Determinările au fost efectuate cu un spectrofotometru UV-VIS Jasco V530 la lungimea de undă de 262 nm. Probele cu un conținut de 0,003g% principiu activ dizolvate în apă supuse determinării prin această metodă au prezentat parametri statistici de validare (stabilitate, precizie, reproductibilitate, acuratețe și liniaritate) corespunzători limitelor de admisibilitate ale acestora.

Metoda propusă este precisă, sensibilă, ușor reproductibilă, economică și rapidă pentru controlul de rutină al acestor produse în laboratoarele de specialitate.

Cuvinte cheie: cefalosporine, spectrofotometrie UV

O PRIVIRE SPRE ÎNCEPUTURILE ÎNVĂȚĂMÂNTULUI SUPERIOR DE FARMACIE LA CLUJ – partea a doua –

HONORIUS POPESCU

Facultățile de Farmacie Cluj și Craiova
Academie Internationale d'Histoire de la Pharmacie (Haga, Paris)

Rezumat

Prima parte: La Cluj, din 1919, în noua universitate românească, farmacia a continuat să se studieze cu o etapă în Facultatea de Științe și alta în Facultatea de Medicină. Pentru prima oară în România, prof.dr. G.P.Pamfil (1883–1965) a realizat dirijarea unitară a acelui program, în Institutul Farmaceutic, care a existat până 1934. Reluat în 1946, învățământul farmaceutic a fost reconsiderat, în 1948, ca facultate a noului Institut Medico-Farmaceutic. Evocarea prezintă activitățile din primul deceniu de existență a Facultății, 1948-1958, în cele patru clădiri: A din str.Pasteur 4, B din str. V.Babeș 41, Institutul Pasteur din str.Pasteur 6 și Farmacognozia din str.V.Babeș 8. Sunt amintiți profesorii, asistenții, laboranții și eforturile acelor deschizători de drum. Partea a doua: Noile construcții: amfiteatrul Popper (1958) și clădirea cu amfiteatrul Simiti (1972) au dat o importantă extindere bazei materiale. În anii '80, paralizia sistemului a provocat scăderea extremă a numărului de studenți, pierderea cadrelor tinere și hibridul numit „Facultatea de Stomatologie și Farmacie”. Posibilitățile de evoluție normală a Facultății, în concordanță cu epoca, s-au realizat abia după Revoluție.*

Cuvinte cheie: *Facultatea de Farmacie Cluj, începuturile*

*Prima parte a acestor evocări a fost publicată în Clujul Medical vol. LXXII, nr.3, 400 – 403

Devotat învățământului și organizării, decanul – profesorul dr. Erwin Popper de la Chimia analitică – prezent oriunde era nevoie, venea zilnic, la ora 13 la decanat, unde era secretar Petru Deac, un bărbat înțelept, corect și omenos cum rar se mai află.

Profesorul Popper era, în același timp, director al Filialei Cluj a Institutului de Cercetări Chimico-Farmaceutice (ICCF). Câțiva cercetători ai ICCF lucrau chiar în laboratoarele facultății: Dr. Ramonczian la Chimie analitică, farmaciștii Florian Gagiș și Viorica Pop-Voinescu la Chimie organică, farmacistă Sanda Muică – la Chimie fizică.

La Catedra de Chimie analitică, printre cei dintâi asistenți universitari au fost farmaciștii N. Arion, Viorel Junie, Lidia Popa și I. Bădescu. Mai apoi – pentru puțină vreme – Alin Băcleșeanu și Liviu Popa.

În vara anului 1951, Chimia analitică a rămas fără șeful de lucrări dr. Willi Spahl, un tânăr chimist, răpus de o tumoră cu evoluție galopantă.

La Chimia fizică, conf.dr. Silvia Ionescu instaurase o mare sobrietate și o atmosferă de înaltă ținută, chiar când în societate începuse să domine tovarășeala. Farmaciștii Florica Ionescu (Stoian), C. Ionescu și Antonia Tilinca îi erau asistenți.

Farmacia galenică era gata de lucru în zori. Ceilalți profesori intrau la ora 8.10, dar conf.dr. Stoian Ionescu-Petre începea cursul la 8 fix, făcându-i pe mulți studenți să urce panta străzii Victor Babeș în grabă, gâfâind. El însă, în uniformă bine croită, cu gradul înalt de locotenent-colonel în Serviciul Medical, intra în clădirea B la ora 7.30, adus de o cătană care mână trăsura lustruită a Comandamentului, purtată de doi cai roibi, voinici și țesălați cu grijă. Pentru cai, efortul de a trage la deal trăsura părea doar o glumă.

Atenția maximă pe care o acordau propriei ținute, le făcea remarcabile pe asistentele conferențiarului Stoian Ionescu, d-na Ileana Roșu, d-ra Aurelia Saidac, d-na Ligia Micu. Dl. I. Ban întregea echipa, adăugând discreție, răbdare și competență, în echipa care se ocupa de instruirea practică de Farmacie galenică.

Se știe că academismul este definit ca atașamentul la un adevăr estetic oficial acceptat ca absolut. Comportamentul conf.dr. Cristian Maiorovici și atmosfera pe care o crease în laboratoarele de Chimie farmaceutică și la cursurile sale, țineau de academism. Vorbirea temperată și gestul măsurat, despre care se spunea că au fost însușite prin îndelungate exerciții în oglindă, păreau să atingă perfecțiunea. Părea că proclamă: dacă eu aș izbucni în râs, voi va trebui cel mult să zâmbiți! Colaboratorii săi apropiați și în special asistenții dintâi: Valer Arieșan, Felicia Danciu, Michaela Cherebețiu-Pitea, Zenaida Cojocar, Ivan Kuhn, nu au reușit să se desprindă niciodată de stilul Maiorovici, mai ales când țineau lecții. La stilul său, trebuie alăturată o altă caracteristică, probitatea exemplară. La sfârșitul fiecărei lecții de curs, îi întreba pe studenți dacă au vreo nelămurire. Într-o zi, în 1954, a fost întrebat ce este heliantina, pe care o citase ca indicator de titrare. Îmi pare rău – a zis – acum nu știu. Voi încerca să vă răspund mâine. A doua zi și-a început lecția dând răspunsul așteptat: heliantina este metiloranj.

Conf.dr. Elisabeta Elekes a preluat, în 1951, cursul de Merceologie, întrucât Chimia farmaceutică anorganică a trecut la Maiorovici. Asistentul d-nei Elekes, Ladislau Handelsman, s-a transferat la Chimia anorganică generală, unde a fost șef de lucrări.

În anul 1951, au luat ființă: Chimia organică generală sub conducerea conf.dr. Alexandru Silberg și Chimia anorganică generală, predată de maiorul farm. I.Grecu.

La Organică, erau asistenți: Dumitru Tefas, Florian Găgiu și Ioan Simiti.

Frumoasă a fost prima ședință de lucrări din istoria Chimiei anorganice, la care, un grup de profesori tineri, în halate albe, explicau și îndemnau studenții novici să încălzească la roșu, în flacăra Bunsen, verzele și țevile de sticlă, din care să modeleze, prin întindere, tuburi închise, baghete, sau mici baloane. Erau asistenții universitari care rămăseseră fără catedră. Se desființase Industria farmaceutică creată de conf.dr. Victor Ciocănelea, în 1948.

Dr.farm. Teodor Goina, care încă mai era proprietarul Farmaciei „Fortuna” din Piața Unirii nr. 34, înființată de el însuși, a fost invitat conferențiar la Farmacognozie unde, timp de 12 ani, înainte de 1934, fusese șef de lucrări. Pavel Petcu, Aurora Bichiceanu și Lizica Gașmet îi erau asistenți.

La Fizică farmaceutică, în 1949, șeful de lucrări dr. Petru Pogângeanu avea ca asistenți pe farmaciștii Eugen Bârsan și Maria Tăutu.

Dr. Avram Radu, la Botanica farmaceutică generală, cel mai tânăr conferențiar din facultate, avea ca asistente pe tinerele și distinsele doamne Margareta Constantinescu și Iulia Petreanu, absolvente de farmacie din 1951 și 1952.

La Botanica farmaceutică sistematică, conf.dr. Emilian Țopa, devotat cu totul științei sale, era și directorul Grădinii botanice a Universității Victor Babeș. Era ajutat de asistentul Vasile Codoreanu, care își luase doctoratul cu o temă despre licheni.

În 1951, Toxicologia a fost preluată de bunul prof.dr. Virgil Galea, ajutat o vreme de farmaciștii Naum Ghelberg și Marilena Scântee căsătorită Găgiu.

În anul 1952, medicul Ion Simion Pop, de la Farmacologie, a preluat Farmacodinamia, de unde s-a pensionat ca profesor, în 1986.

Din 1952, medicul Traian Boroș, de la catedra de Igienă a Facultății de Medicină, a început să predea Organizarea farmaceutică și Evidența contabilă.

Biochimia pentru farmaciști a fost predată, din 1952, de șeful de lucrări Dan Bedeleanu. Însă pentru un an, 1953-1954, abia revenit din detenția politică, unde fusese trimis de invidia unei subalterne, prof.dr. I.Manta a ținut cursuri la Facultatea de Farmacie, apoi s-a întors la Medicină. Căpitanul de vapor Gheorghiu, ieșit și el din blestemele temnițe comuniste, i-a povestit fratelui său Emil, farmacist la Zlatna și apoi la Deva, că profesorul repeta, în celulă, câte două ore pe zi, cursul său, din memorie, opunându-se astfel degradărilor la care era supus. Rezultatul? Își păstrase dicțiunea perfectă, memoria de excepție, simțul ritmului în vorbire, capacitatea de concentrare, de redare, calitățile de orator talentat, apreciat de studenți și de public.

În anul 1954, conf.dr. Silvia Ionescu de la Chimia fizică, renumită pentru capacitatea, talentul didactic și studiile pe care și le desăvârșise înainte de al doilea Război Mondial, la Berlin, a fost chemată de marele savant Horia Hulubei, la București, la reactorul nuclear abia instalat, pentru a contribui la formarea celor dintâi promoții de atomiști români.

Din 1955, medicul savant dr. Valeriu Lucian Bologa, ilustrul nostru profesor, și-a reluat cursul de Istoria farmaciei, pe care îl inițiase în România, în 1929, la Cluj. Vorba blajină, bunătatea și vasta cultură a profesorului, talentul de povestitor, exercitau o unică atracție. Deși de-a lungul acelor ani, Istoria farmaciei a fost singurul curs facultativ, studenții îl frecventau cu plăcere.

Spre sfârșitul lui 1956, conf.dr. Stoian Ionescu a rămas definitiv la București, pentru a împlini destinul la care fusese chemat de ministrul adjunct de la Sănătate, medicul militar Țurui. Acolo a creat institutul de cercetări care acum îi poartă numele și a onorat aproape trei decenii locul din fruntea științelor farmaceutice din România.

Trecuseră 10 ani de la înființarea Facultății. Înainte de a evoca alte întâmplări, e de aflat că intervenise accidentul vascular cu hemiplegia decanului Popper, chiar când își vedea realizat amfiteatrul care azi îi poartă numele. În timpul ridicării construcției, urcase și coborâse schelele de nenumărate ori. Se dorea zilnic în mijlocul echipelor de zidari, pentru a le transmite ceva din propria însuflețire și pentru a se bucura de avansarea lucrărilor. Împotriva acelei infirmități, a luptat bărbătește, tot restul vieții, reeducându-și dicțiunea care altădată îl făcuse admirat, utilizând cel dintâi retroproiector adus în Cluj și chiar ameliorând performanțele aparatului, spre a-și putea ține lecțiile de curs.

Decanatul a fost încredințat șefului de lucrări Valer Arieșan, iar grijile Chimiei analitice, tânărului asistent chimist Liviu Roman.

În 1958, cursul de Istoria farmaciei al profesorului V.L.Bologa a fost dat doctorului Samuel Izsak, pentru a fi avansat conferențiar.

Până în 1960, cursul de Farmacie galenică de la Cluj a fost predat de șefa de lucrări Ileana Roșu. Stoian Ionescu o adusese la catedră în 1946, din Farmacia Clinicilor. Acolo avusese rangul de asistent universitar. Toți cei care o știau o apreciau în cel mai înalt grad pentru cunoașterea temeinică a farmaciei practice, pentru ținuta impecabilă și pentru prestigiul pe care și-l construise încă înainte de a veni la catedră.

În 1960, s-a întors din exilul bucureștean, conf. dr. Victor Ciocănelea, de această dată pentru a conduce Farmacia galenică, rebotezată Tehnică farmaceutică.

În 1957, s-a stins pe neașteptate prof.dr. Maiorovici de la Chimie farmaceutică.

În anul 1961, prof. dr. Al. Silberg a trecut la Facultatea de Chimie, pentru a conduce catedra de Chimie organică a acelei facultăți, lăsând în locul său pe tânărul farmacist Ioan Simiti.

În 1968, Facultatea împlinea două decenii de existență. Sună frumos, numai că Lumea era înspăimântată. Mașinăria de război a sovieticilor invadea Cehoslovacia, cu tancurile. „Primăvara de la Praga” era împinsă brutal înapoi, în înghețul comunismului. Democrațiile populare aflau că eliberarea nu le este permisă.

Mie însă, mi se împlinea un vis. La sugestia celui de al treilea decan, dr. I.Simiti, transmisă printr-o scrisoare de colegul meu Laur Munteanu, m-am înscris la un concurs și am devenit asistent la Tehnica farmaceutică. Dar pentru a încadra faptele în epocă, mult mai interesante sunt urmările.

Aducerea mea în facultate i-a fost imputată profesorului Simiti, după o vreme, ca o gravă abatere, de către specialiștii în reclamații adresate partidului. Nu eram eu singurul nedorit. În aceeași reclamație, din care profesorul primise o copie, erau și colegii Gheorghe Hintz, Sorin Leucuța și Radu Pop. Cu vreo cinci ani mai devreme, profesorul mă chemase să-mi citească o reclamație împotriva mea. Eu refuzasem să o ascult. A doua oară m-a chemat să citesc ce scriseseră împotriva sa. Era o mârșăvie cu multe acuze, pe trei pagini. Am refuzat din nou. Mi-a citit totuși partea în care era învinuit de încălcarea politicii de cadre a partidului. Era foarte jicnit. Tot ce m-am priceput să-i spun, a fost sfatul de a nu o mai arăta și altora. Ar fi contribuit la realizarea planului turnătorilor. Răspândirea calomniei este cea mai mare dorință a celor ce murdăresc viața altora.

Cu timpul, s-a băgat de seamă că la Facultatea de Farmacie din Cluj nu s-a ajuns la criză de profesori. Veniseră acei câțiva indezirabili, precum și alții, chemați de cel care a fost decanul cel mai devotat progresului Facultății. Iar clădirea pe care decanul Simiti a gândit-o și a realizat-o, a devenit prima ei șansă de extindere. Facultatea avea acum două amfiteatre, numărul de studenți a crescut, cercetarea științifică s-a intensificat, s-a organizat o unitate de microproducție de medicamente care, în 1981, a devenit întâiul și singurul producător de tincturi și remedii homeopatice din România.

Evenimentele din preajma anului al douăzecilea, mi se par și ele interesante.

În 1966, profesorul Teodor Goina a împlinit 70 de ani, vârsta pensionării. În anul anterior i se acordase conducerea de doctorate. Se renunțase la aspirantura copiată după sistemul sovietic. În 1967, sub redacția sa, ieșise din tipar cel dintâi manual românesc de farmacognozie, la care colaboraseră toți specialiștii din țară. Tot atunci a devenit „Om de știință emerit”, dar poate mai mult l-a bucurat restituirea casei, cotropită de comuniști aproape 30 de ani. După pensionare, catedra a fost condusă, trei semestre, de șeful de lucrări dr. Pavel Petcu, iar după concurs, de conf. dr. Viorica Cucu.

În 1966, d-na Maria Pârvu (n.Tăutu) de la Biochimie, a preluat Chimia sanitară, înființată atunci pentru a înlocui Igiena predată de conf. dr. Mauriciu Deleanu.

Și tot în 1966, conf. S. Izsak a abandonat cursul de Istoria farmaciei, ceea ce a avut ca urmare radierea lui din planurile de învățământ ale următorilor 18 ani (!).

În anul 1968, s-a înființat disciplina de Controlul medicamentului, sub conducerea farmacistei Elena Curea, care fusese șef de lucrări la Chimia anorganică.

La finele lui 1969, după ce își asumase redactarea primului manual românesc de Tehnică farmaceutică destinat tiparului, profesorul Ciocănelea a fost pensionat, a trecut în regim de consultant și din nou s-a mutat la București. Activitatea catedrei a rămas în grija celor doi viitori profesori, șefii de lucrări I. Ban și Aurelia Rub-Saidac.

În 1970, prof. V. Galea a lăsat Toxicologia în grija d-nei Lidia Popa, care astfel revenea în învățământ. Lupta de clasă o îndepărtase de la Chimia analitică, prin 1958.

Tot în 1970, șeful de lucrări Leontin Pop, cu doctorat în biofizică de la Berlin, înființa Biofizica farmaceutică. Din 1959, conf. P.Pogângeanu fusese retrogradat pe motive politice, iar activitatea catedrei se transferase la Fizica medicală.

În 1971, șefa de lucrări Lidia Proinov, care migrase de la Analitică la Organică, a trecut la nou-înființata disciplină de Industria medicamentului.

În 1972, dr. Aurelia Rub a întemeiat cursul de Dermofarmacie-Cosmetologie care, din 1983, a revenit apoi colegului meu, prof. dr. G. Suciu, care era șef de lucrări.

De anul 1972, când se împlinea un secol de la înființarea primei universități în Cluj, este legată ridicarea noii clădiri B, din str. I.Creangă 12. Pe locul construcției fusese o magazie lungă a Farmaciei Clinicilor și mai fusese și imperiul unui bătrân nuc rotat.

Profesorul Simiti, căruia i se pretinsese să depună la stat garanții bănești, din propriul buzunar, pentru a veghea să nu se depășească termenul de construcție de 12 luni, făcuse multe și mari eforturi. Toamna, clădirea era gata, dar Simiti a avut primul infarct cardiac, ca o jertfă, fără de care edificiul n-ar fi putut fi ridicat. Ca și amfiteatrul A, care ceruse hemiplegia profesorului Popper. Dăinuiește la noi mitul Meșterului Manole, în care jertfa este condiția reușitei.

Clădirea a fost proiectată, ca și Biblioteca Academiei, de arhitecta clujeană Firlinger. Din linia simplă și elegantă a construcției, se face purtător de personalitate, amfiteatrul Simiti, care izbucnește cu forma lui cubică, spre miază-zi, spre stradă. Are 120 de locuri și cea mai lungă tablă neagră. În subsol este și Clubul, oferit de profesor studenților. Ei singuri și l-au pictat, după ideile și îndrumările contemporanilor lor de la Academia de Arte Frumoase Ion Andreescu. Zugravii îl aveau în frunte pe profesorul Robert Săndulescu. Erau studenții promoției renumite pentru că avea 10 băieți.

Începea șirul anilor '80. Facultatea rezistase trei decenii și chiar făcuse progrese. Se succedau rapid evenimentele care au marcat istoria Europei. În Polonia, comunismul devenea adversarul sindicatelor lui Lech Walesa, trupele sovietice ocupau Afganistanul, la Washington luau puterea republicanii lui Ronald Reagan, Papa Ioan Paul II intra în scena politică, iar economia Rusiei nu mai rezista. În România, schimbările au fost adânci și neprielnice, dar comunismul se pregătea să reziste. Se încerca oprirea prăbușirii sistemului prin raționalizarea alimentelor de bază după modelul numit de Alain Besancon comunismul de război. Nici în timpul celui de al doilea Război Mondial, populația României nu a depins de cartele de alimente. Importurile se sistaseră, consumurile de carburanți, combustibili și energie electrică au fost diminuate cu nerușinare. Sector după sector, sistemul paraliza.

La Facultatea de Farmacie din Cluj, în 1981, locurile aprobate pentru studenții anului I au scăzut la 30, iar în anii următori la 20. Media anuală a numărului de absolvenți pe 42 de ani este de 67. Pentru perioada 1981-1989, media anuală a studenților intrați este 26. Raportul dintre aceste numere înseamnă o reducere a activității cu 61%.

Din această cauză, în 1987, la Cluj, s-a ajuns la anormala contopire a învățământului de farmacie cu cel de stomatologie. A rezultat hibridul care s-a numit Facultatea de Stomatologie și Farmacie.

Nu s-au mai angajat cadre didactice noi. Din 1981, nu s-au mai aprobat concursuri pentru promovări de profesori, conferențieri, șefi de lucrări. Cadrele tinere au fost drastic împuținată. În 1983, au fost siliți să părăsească facultatea, 13 asistenți. În anii următori, locurile eliberate prin pensionări nu s-au mai declarat vacante.

Nevoia de răsturnare a sistemului politic s-a exprimat în decembrie 1989.

Marasmul a încetat în 1990. A fost ales decan conf.dr. Sorin Leucuța.

Asistăm acum la un schimb de generații, care se va încheia curând. De la Revoluția Anticomunistă încoace, facultatea din Cluj are cadre didactice tinere și frumoase, ca un atribut al vârstei lor și al progresului care se înregistrează de la o generație la alta, are studenți tot mai mulți, încearcă să satisfacă nevoia de farmaciști, are doctoranzi și o poziție foarte bună în lista celor opt facultăți de farmacie din țară.

Despre evoluția și succesele științelor farmaceutice în cercetările întreprinse în primii 50 de ani ai Facultății, despre cărțile de specialitate, manifestările științifice, programele postuniversitare etc, cu altă ocazie.

A look at the beginnings of higher pharmaceutical education in Cluj – second part –

HONORIUS POPESCU

Abstract.

In Cluj, after the creation of Superior Dacia University in 1919, pharmaceutical education continued to include one stage at the Faculty of Sciences and another at the Faculty of Medicine. The unitary direction of this program was ensured by Prof. Dr. G.P. Pamfil (1883-1965), in the original Pharmaceutical Institute, which existed until 1934. Pharmaceutical education in Cluj was resumed in 1946, and in 1948 it was reorganized as a faculty of the Medico-Pharmaceutical Institute. In what follows, the activities of the first decade of existence of the faculty, between 1948-1958, are presented in the four buildings: A of 4 Pasteur Street, B of 41 V. Babeş Street, Pasteur Institute of 6 Pasteur Street, and Pharmacognosy of 8 V. Babeş Street. The professors, the professor's assistants, the laboratory assistants and the various experiences of these pioneers' efforts are mentioned.

Keywords: Cluj Pharmacy Faculty, beginnings

Note: The first part of these memories was published in Clujul Medical vol.LXXII, no.3, 400-403

CÂTEVA BOLI CRONICE, INSTITUȚIILE SOCIALE ȘI SANITARE ÎN ROMÂNIA ÎN 1936 ȘI TUBERCULOZA DUPĂ ȘAPTE DECENII

L. TUKA

Elifarm, Cluj-Napoca

Rezumat

În cercetarea de față se prezintă răspândirea a trei boli cronice: sifilisul, tuberculoza și pelagra, în județele din România, în anul 1936, raportate la numărul instituțiilor de asistență socială și de ocrotire, precum și la numărul de farmacii și drogherii. Se constată că sifilisul și tuberculoza au fost răspândite, cu unele excepții, în zonele în care numărul instituțiilor sociale și al farmaciilor a fost mic. Numărul bolnavilor de pelagră a fost mai mare în zonele în care alimentația populației s-a bazat unilateral pe făina de porumb: Moldova, Oltenia, Muntenia. Aceste boli au fost mai puțin răspândite în Ardeal. În privința tuberculozei, datele se compară cu situația actuală din evidențele Organizației Mondiale a Sănătății.

Cuvinte cheie: Boli cronice, 1936, Instituții sociale și sanitare

Introducere

Anuarul Statistic al României pe anii 1937-38 [1] a publicat răspândirea câtorva boli cronice în perioada interbelică în județe, evaluate după numărul bolnavilor.

Cercetarea de față analizează datele despre sifilis, tuberculoză (tbc) și pelagră (maidism), știut fiind că primele două sunt boli infecțioase și contagioase, iar a treia se datorează unei alimentații carențiale, bazată mai ales pe făină de porumb, săracă în vitamina PP și proteine.

Se pune întrebarea, în ce măsură au influențat răspândirea unor boli cronice instituțiile sanitare și sociale, precum și farmaciile și drogheriile existente în acel timp.

În final, se prezintă situația tuberculozei, așa cum rezultă din evidențele recente ale Organizației Mondiale a Sănătății – OMS.

Material și metode

Pentru a aprecia în mod uniform răspândirea bolilor, s-a raportat numărul bolnavilor din fiecare județ la 100.000 de locuitori.

Câteva studii recente s-au ocupat de răspândirea farmaciilor și drogheriilor în perioada interbelică în Ardeal și în toată România [2, 3, 4, 5, 6, 7].

Numărul farmaciilor și drogheriilor în județele din România în 1936, raportat la 100.000 de locuitori, a fost prezentat și evaluat în două studii anterioare [3, 7].

Întrucât sursa amintită [1] nu publică numărul spitalelor din județe, ci amintește numai câteva din București (Colțea, Colentina, Filantropia etc.), rolul acestora nu poate fi luat în considerare. În schimb, a fost publicat numărul instituțiilor sociale și al instituțiilor de ocrotire de stat și particulare, printre ele fiind incluse și parohiile, întrucât au avut un rol important în prevenirea sau limitarea acestor boli și în promovarea sănătății. Câteva din activitățile prestate de aceste instituții au fost: asistența familiei la

domiciliu și prin cantine, asistența școlarilor și tineretului prin cantine, asistența lehzelor, infirmilor adulți, bătrânilor, cerșetorilor, vagabonzilor, delicvenților minori, asistența sanitară și medicală, ocrotirea copiilor prin cămine de zi, prin dispensare, prin colonii de vară, ocrotirea tineretului prin cămine, educație gospodărească etc.

În scopul facilitării analizei propuse, cele 9 provincii din România Interbelică au fost reconsiderate după criterii istorice și geografice în trei grupe: Vechiul Regat, Basarabia cu Bucovina, și Ardealul.

Rezultate

În cele trei tabele de mai jos este redat numai numărul bolnavilor afectați de cele trei maladii și semnalați de serviciile sanitare și spitalele statului.

La sfârșitul tabelului 3 sunt calculate datele medii din România la 100.000 de locuitori referitoare la bolnavi, instituții sociale, farmacii și drogherii.

Tabelul 1

Numărul bolnavilor cronici, precum și al unor instituții sociale și sanitare la 100.000 de locuitori în Vechiul Regat, în 1936

	Provincia și județul	Numărul bolnavilor cronici la 100.000 locuitori (1936)			Numărul instituțiilor sociale și sanitare la 100.000 locuitori		
		sifilis	tbc	pelagra	Inst. soc. (1935)	Farmacii (1936)	Drogherii 1936)
	I. Oltenia	806	583	684	1,8	4,8	0,80
1	Dolj	746	461	365	2,7	6,6	0,97
2	Gorj	1.476	1.117	1.307	0,4	2,7	0,45
3	Mehedinți	780	390	297	1,5	4,0	0,62
4	Romanați	527	598	1.204	1,7	3,1	1,02
5.	Vâlcea	701	591	683	1,5	6,3	0,74
	II. Muntenia	1.159*	635*	561	5,1	8,7	2,88
6	Argeș	877	660	959	2,5	5,7	1,42
7	Brăila	2.242	997	566	2,1	10,3	2,89
8	Buzău	1.373	721	322	0,6	6,4	1,17
9	Dâmbovița	1.244	680	731	3,2	5,6	1,17
10	Ialomița	1.037	589	486	1,2	3,9	0,60
11.	Ilfov	1.205*	504*	233	15,8	16,9	7,77
12.	Muscel	2.005	704	811	0,6	7,3	1,22
13.	Olt	645	406	836	1,5	4,5	0,50
14.	Prahova	1.289	492	775	3,4	8,6	2,09
15.	Râmnicu Săr.	1.790	1.072	809	1,0	4,3	0,96
16.	Teleorman	342	529	603	0,8	4,8	1,33
17.	Vlașca	477	859	561	1,2	5,3	0,93
	III.Dobrogea	833	537	107	2,6	6,3	1,23
18.	Caliacra	531	439	83	2,8	5,5	2,21
19.	Constanța	1.440	744	185	3,6	10,8	1,08
20.	Durostor	568	376	79	1,3	3,1	0,88
21.	Tulcea	575	521	54	2,4	4,3	0,96
	IV. Moldova	2.322	749	999	4,1	8,4	1,32
22.	Bacău	2.515	493	639	2,8	8,1	1,40
23.	Baia	1.546	572	859	4,0	5,2	0,58
24.	Botoșani	567	418	620	3,8	7,9	0,42
25.	Covurlui	1.293	720	721	3,5	12,7	3,06
26.	Dorohoi	955	578	491	1,7	5,2	0,43
27.	Fălciu	1.393	699	1.347	4,0	7,3	0,81
28.	Iași	2.183	1.143	1.539	8,7	13,1	2,35
29.	Neamț	4.141	1.076	884	6,0	8,3	1,38
30.	Putna	2.941	673	808	3,3	10,8	1,89
31.	Roman	7.594	1.459	2.052	6,6	7,8	1,20
32.	Tecuci	2.072	761	1.625	1,2	6,9	-
33.	Tutova	2.793	531	1.019	4,5	6,4	1,92
34.	Vaslui	813	521	832	0,7	5,3	0,66
	Media	1.392	648	661	4,0	7,7	1,93

* numărul bolnavilor fără București

Tabelul 2

Numărul bolnavilor cronici, precum și al unor instituții sociale și sanitare la 100.000 de locuitori în Basarabia și Bucovina, în 1936

	Provincia și județul	Numărul bolnavilor cronici la 100.000 locuitori (1936)			Numărul instituțiilor sociale și sanitare la 100.000 locuitori		
		sifilis	tbc	pelagra	inst. soc. (1935)	farmacii (1936)	drogherii (1936)
	I. Basarabia	626	777	314	2,7	6,0	6,75
1.	Bălți	440	415	548	1,4	4,7	4,48
2.	Cahul	746	757	334	0,5	5,1	1,85
3.	Cetatea Albă	255	1.260	255	2,7	7,7	4,10
4.	Hotin	293	556	185	3,1	4,7	7,11
5.	Ismail	329	780	76	3,3	6,2	4,96
6.	Lăpușna	860	997	478	5,0	8,0	14,77
7.	Orhei	1.579	1.190	502	2,0	4,0	6,06
8.	Soroca	963	656	158	2,3	7,0	7,60
9.	Tighina	323	460	180	3,0	5,7	5,69
	II. Bucovina	1.609	704	56	7,7	9,6	2,77
10.	Câmpulung	1.797	597	62	7,8	13,7	3,92
11.	Cernăuți	960	848	49	8,6	11,1	4,76
12.	Rădăuți	777	351	28	8,1	7,5	1,16
13.	Storajineț	1.965	886	27	3,9	6,1	1,11
14.	Suceava	3.636	652	141	9,9	10,7	1,53
	Media	848	760	256	3,8	6,8	5,85

Tabelul 3

Numărul bolnavilor cronici, precum și al unor instituții sociale și sanitare la 100.000 de locuitori în Ardeal, în 1936

	Provincia și județul	Numărul bolnavilor cronici la 100.000 locuitori (1936)			Numărul instituțiilor sociale și sanitare la 100.000 locuitori		
		sifilis	tbc	pelagra	inst. soc. (1935)	Farmacii (1936)	Drogherii (1936)
	I. Transilvania	497	378	5	7,2	9,5	0,98
1.	Alba	189	266	3	8,5	8,9	0,45
2.	Brașov	1.021	577	2	25,6	18,2	3,41
3.	Ciuc	190	228	1	10,0	9,7	-
4.	Cluj	1.214	622	5	6,3	10,3	1,42
5.	Făgăraș	151	140	3	13,5	9,5	1,12
6.	Hunedoara	664	592	-	4,2	8,6	0,59
7.	Mureș	566	519	9	8,1	9,8	1,63
8.	Năsăud	611	351	-	9,8	10,5	0,65
9.	Odorhei	150	292	5	3,7	7,3	0,73
10.	Sălaj	62	86	3	1,9	9,3	0,27
11.	Sibiu	465	553	7	10,4	9,9	2,48
12.	Someș	799	303	19	4,7	6,0	0,43
13.	Târnava Mare	193	210	3	6,4	11,5	1,92
14.	Târnava Mică	106	313	16	1,9	6,3	-
15.	Trei Scaune	427	434	1	5,6	12,0	-
16.	Turda	345	217	3	6,6	7,1	0,51
	II. Banat	530	429	1	9,3	13,1	0,96
17.	Caraș	436	460	2	6,5	8,5	-
18.	Severin	433	473	3	8,7	7,0	0,83
19.	Timiș Toront.	615	396	-	10,6	17,8	1,40
	III. Crișana						
	Maramureș	573	631	3	5,6	11,3	1,73
20.	Arad	348	524	-	7,5	14,5	1,64
21.	Bihor	832	898	1	4,7	9,4	1,32
22.	Maramureș	608	406	9	4,6	9,7	2,29
23.	Satu Mare	418	452	5	5,1	10,9	2,24
	Media	521	450	4	7,2	10,6	1,16
	România	1.020	612	381	4,9	8,4	2,50

Discuția rezultatelor

Potrivit Anuarului [1], în 1935 în România au fost în 951 de instituții de asistență socială, din care 830 particulare, 50 de stat, 63 de comună și 8 de județ. Bugetul acestora era de 292.233.785 lei, din care sectorului particular îi revenea 194.388.572 lei (66,5%), iar restul- sectorului de stat, de comună și de județ. Bugetul instituțiilor sociale particulare era asigurat din resurse proprii (donații, cotizații, chete, serbări etc) și din subvenții de stat. Din totalul bugetului 146.482.107 lei (50,1%) revenea provinciei Muntenia (în care se găsea capitala București), cu 22,7% din populația țării. De restul bugetului dispuneau celelalte 8 provincii. Provinciei Transilvania (fără Banat și Crișana și Maramureș), cu 17,5% din totalul populației, îi revenea 12,5% din buget. Cele mai mici bugeta au avut provinciile Oltenia (1,7%) și Dobrogea (1,2%), unde trăiau 8,4%, respectiv 4,6% din populația țării.

Datele din Tabelul 1 arată că în Vechiul Regat a fost foarte răspândit sifilisul, cei mai mulți bolnavi fiind în Moldova (2.322 bolnavi la 100.000 de locuitori), în care cea mai gravă situație a fost în județul Roman (7.594 bolnavi la 100.000 de locuitori). Mulți bolnavi au fost și în județele Neamț (4.141) și Putna (2.941). De altfel, toate cele 4 provincii din Vechiul Regat au fost printre primele 5 în privința răspândirii sifilisului. Pe locul doi era Bucovina. Muntenia a fost pe locul 3 pe țară în privința răspândirii sifilisului, cu toate că numărul instituțiilor sociale (5,1 la 100.000 de locuitori), al farmaciilor (8,7 la 100.000) și al drogheriilor (2,88 la 100.000) era peste media pe țară și beneficia de 50,1% din bugetul instituțiilor sociale.

În cazul tuberculozei, de asemenea era un număr mare de bolnavi, în special în Moldova (749 la 100.000) și Muntenia (635 la 100.000), peste media pe țară (612 la 100.000). Și în cazul acestei boli cea mai gravă situație era tot în județul Roman (1.459 bolnavi la 100.000 de locuitori).

Un aspect grav rezultă din faptul că, în numărul bolnavilor de sifilis și tuberculoză nu au fost incluși cei din București, unde trăiau 642.441 de locuitori, adică 15% din populația Munteniei.

De asemenea, în cazul pelagrei cele patru provincii ale Vechiului Regat s-au aflat pe primele 5 locuri, în privința numărului de bolnavi. Pe locul patru era Basarabia. Cauza acestei boli poate fi explicată prin proasta situație economică și alimentația unilaterală, carențială și – cu excepția Munteniei – prin numărul redus al instituțiilor sociale și sanitare. Este de remarcat faptul, că în județul Iași, cu toate că era un număr relativ mare de instituții sociale, farmacii și drogherii, numărul bolnavilor de tuberculoză (1.143 la 100.000) și pelagra (1.539 la 100.000) era destul de mare.

Din datele tabelului 2 reiese, că în Basarabia, unde era un număr mic de instituții sociale și farmacii, în schimb erau foarte multe drogherii, numărul bolnavilor de tuberculoză era deosebit de mare (777 la 100.000 de locuitori). Sub acest aspect, provincia s-a aflat pe primul loc. Se observă că numărul mare de drogherii nu a îmbunătățit situația sănătății în această privință. În județul Cetatea Albă (acum în Ucraina) unde, conform unui studiu anterior [7] conviețuiau 5 etnii: români, ucraineni, bulgari, ruși și germani (câte 18-20% fiecare), numărul instituțiilor sociale și al farmaciilor era sub media pe țară. În cazul tuberculozei, după numărul bolnavilor (1.260 la 100.000 de locuitori), Cetatea Albă era pe locul doi din cele 71 de județe, imediat după județul Roman.

Bucovina, în ciuda numărului mare al instituțiilor sociale și al farmaciilor, era pe locul al doilea, ca provincie între cele 9, la numărul bolnavilor de sifilis (1.609 la 100.000) și pe locul al treilea la numărul bolnavilor de tuberculoză (704 la 100.000). Cei mai mulți bolnavi de sifilis erau în județul Suceava. Situația se poate explica prin mai slaba situație economică, socială și culturală.

Tabelul 3 arată că, în Ardeal, numărul bolnavilor de sifilis (521 la 100.000) și de tuberculoză (450 la 100.000) a fost cel mai mic, iar pelagra aproape că nu exista. În cele mai multe județe se înregistraseră numai 0-5 bolnavi la 100.000 de locuitori. În anii

'30, Ardealul grupa trei provincii: Transilvania, Banatul și Crișana cu Maramureșul. Dintre acestea într-o situație relativ mai proastă se Crișana cu Maramureșul, în privința răspândirii sifilisului și tuberculozei, dar numărul bolnavilor era mai mic ca în Vechiul Regat, Basarabia și Bucovina. Pe plan național cea mai bună situație era în județul Sălaj (care atunci se extindea până la granița vestică a țării, incluzând localitățile Carei și Valea lui Mihai, așa cum s-a menționat într-un studiu anterior [4]. Acolo au fost cei mai puțini bolnavi: sifilis (62 la 100.000), tuberculoză (86 la 100.000) și pelagră (3 la 100.000).

Răspândirea mai mică în Ardeal, a celor trei boli cronice, se poate explica printr-un număr mai mare de instituții sociale și farmacii, precum și printr-un nivel economic, social și cultural mai ridicat. Numărul foarte mic al bolnavilor de pelagră se explică prin faptul că făina de porumb nu era prea utilizată în regiune, iar alimentația era mai variată.

Este interesantă compararea acestor date cu situația actuală, în care există date numai despre răspândirea tuberculozei. Forumul Internațional al Regiunii Europa al OMS pentru combaterea tbc, ținut în octombrie 2006 la Copenhaga a stabilit, conform site-ului Ministerului Sănătății, următoarele rate ale bolii la 100.000 de locuitori: în medie 50 în Europa, 13 în primele 15 state membre ale UE, 30 în cele 10 state integrate în 2004 și 94 în țările de la granița răsăriteană a UE. În România, în 2003, au fost 136 bolnavi tbc la 100.000 de locuitori, ceea ce înseamnă că, în anii '30, erau cu 5-10 ori mai mulți bolnavi tbc ca în prezent.

În anul 2003, în județul Cluj erau 94 de bolnavi tuberculoză la 100.000 de locuitori, proporție care în 2005 a scăzut la 68.

Concluzii

- 1.- În perioada interbelică, cele trei boli cronice: sifilisul, tuberculoza și pelagra, au fost cel mai mult răspândite în Vechiul Regat, unde cele patru provincii: Moldova, Muntenia Oltenia și Dobrogea erau în fruntea clasamentului ca număr de bolnavi la 100.000 de locuitori.
- 2.- În provinciile Vechiului Regat, cu excepția Munteniei, erau puține instituții sociale, farmacii și drogherii. În cazul pelagrei, numărul mare de bolnavi s-a datorat alimentației bazate pe făina de porumb. La aceasta a contribuit și situația economică precară.
- 3.- În Basarabia, tuberculoza a cunoscut cea mai mare răspândire. Explicația ar putea fi numărul mic al instituțiilor sociale și al farmaciilor. Deși în Basarabia au fost cele mai multe drogherii, ele nu par să fi avut vreun rol în reducerea tuberculozei.
- 4.- În Bucovina, numărul bolnavilor de sifilis și tuberculoză a fost mare, cu toate că aici erau multe instituții sociale și farmacii. Cauza acestei situații se poate să fi fost starea proastă a economiei.
- 5.- Cei mai puțini bolnavi la 100.000 de locuitori, în privința celor trei boli cronice studiate, au fost în Ardeal. Răspândirea pelagrei a fost la un nivel foarte scăzut sau în unele județe inexistent, grație unei alimentații mai echilibrate, în care mălaiul nu a fost preponderent. La aceasta a contribuit și numărul mai mare al instituțiilor sociale și al farmaciilor, precum și nivelul economic, social și cultural mai ridicat al regiunii.
- 6.- Din evidențele OMS pe 2006 asupra răspândirii tuberculozei, rezultă că în Europa sunt, în medie, 50 de bolnavi la 100.000 de locuitori. Câte 13 în primele 15 state membre ale UE, câte 30 în cele 10 state integrate în 2004 și câte 94 în țările de la granița de răsărit a UE. În România, în 2003, au fost 136 bolnavi tbc la 100.000 de locuitori. În anii '30, în România erau cu 5-10 ori mai mulți bolnavi tbc ca în prezent.

Bibliografie

1. * * * *Anuarul Statistic al României* 1937 și 1938, M.O. Imprimeria Națională, București, 1939, 22-200
2. PÉTER H. MÁRIA: *Az erdélyi gyógyszerészet magyar vonatkozásai*, EME, Cluj-Napoca, 2002, 26-57
3. TUKA L.: Farmaciile și drogheriile din România în perioada interbelică, *Lumea farmaceutică* (București), 1998, 5(13), 4-6,9
4. TUKA L.: Az erdélyi gyógyszertárak és drogériák területi és a lakosság száma szerinti megoszlása 1936-ban, *EME Orv. Értesítő* (Tg. Mureș), 2004, 77(3), 338-342
5. TUKA L.: Repartizarea teritorială și pe locuitori a farmaciilor din Ardeal în anul 1936, *Actualitatea farmaceutică* (Cluj-Napoca), 2005, 13(117), 8
6. TUKA L.: Az erdélyi gyógyszertárak megoszlása a nemzetiségek, valamint az írní-olvasni tudók arányának függvényében 1936-ban, *EME Orv. Értesítő* (Tg. Mureș), 2005, 78(4), 590-592
7. TUKA L.: A gyógyszertárak és drogériák megoszlása a romániai tartományokban a nemzetiségek arányának függvényében 1936-ban, *EME Orv. Értesítő* (Tg. Mureș), 2006, 79(3), 422-427

Chronical Diseases, Social- and Health- Institutions in Romanian Countys in 1936

L TUKA

Summary

We studied the spreading of three chronical diseases: the syphilis, the tuberculosis and the pellagra in various counties of Romania in 1936, trying to explain this through the number of the existing social assistance and protection establishment, as well as of the pharmacies and drugstores. The syphilis and the tuberculosis was found mainly, except some cases, where the number of those establishments and pharmacies was reduced. The number of pellagra cases was high where the population's food supply was based only on maize flour: Moldavia, Oltenia, Wallachia. These chronical diseases was less spread in Transylvania.

Keywords: Chronical Diseases, 1936, Social- and Health-Institutions

Recenzii

A IV-A CONFERINȚĂ INTERNAȚIONALĂ DE ISTORIA MEDICINII, 21-23 OCT. 2007 FIGLINE VALDARNO – FLORENȚA

Cel dintâi congres mondial de iatro-istorie a fost organizat în 1920, la Anvers. Președinte a fost J. Tricot-Royer, ctitor al Societății Internaționale de Istoria Medicinii în anul precedent. Izbucnirea celui de-al doilea război mondial a oprit șirul acestor manifestări. Astfel din 1938 până în 1950 nu a avut loc nici o reuniune de specialitate de anvergură internațională. Începând de la acea dată, aceste întruniri au fost organizate la interval de doi ani, considerându-se că această frecvență oferă posibilitatea realizării unor congrese reprezentative.

Deoarece în prezent ritmul evolutiv al medicinei este deosebit de alert, ceea ce are drept consecință schimbări rapide în arsenalul noțional medical, medico-istoricii au un material de studiu din ce în ce mai amplu. Este de înțeles de ce a fost nevoie ca reuniunile internaționale să devină anuale. Cel care a creat congresele mondiale – denumite meetinguri internaționale - este Prof. Dr. Jean-Pierre Tricot, Președinte al Societății Internaționale de Istoria Medicinii (până în 2004) și nepotul legendarului J. Tricot-Royer. Astfel, în anii pari se desfășoară congresele, iar în anii impari sunt programate meetingurile.

Pentru 2007 Italia a fost aleasă ca țară în care să fie organizat cel de-al IV-lea Meeting Internațional. Societatea italiană de Istoria Medicinii, condusă de Prof. Dr. Paulo Vanni, în colaborare cu Societatea internațională de specialitate, al cărei Președinte este Prof. Dr. Athanasios Diamandopoulos, au decis ca Figline Valdarno – localitate elegantă și pitorească situată în apropierea Florenței – să fie sediul Meetingului. Președintele Comitetului de organizare a fost Dr. Massimo Pandolfi, care a reușit să asigure un confort sporit și o atmosferă cu farmec istoric pentru participanți. Invitații au avut astfel condiții optime pentru a aprofunda temele reuniunii. Acestea au fost: rolul aerului în fiziologie și metabolism de-a lungul veacurilor, evoluția patologiei respiratorii, date istorice referitoare la utilizarea gazelor în scop terapeutic și implicațiile asupra sănătății produse de gazele de luptă, istoricul Crucii Roșii și a medicinei militare, aspecte din trecutul medicinei aeronautice, evoluția tehnologiilor medicale și istoria neuropsihiatriei. Un subiect aparte a fost arta de inspirație medicală din Renaștere și barocul italian. Un moment special al Meetingului a fost constituit de Simpozionul satelit „Istoria și Evoluția Cardiologiei”. Prezentările orale, în număr de 108, au fost susținute în elegantul teatru Giuseppe Garibaldi din centrul localității. De asemenea a existat o secție de postere. De remarcat nivelul deosebit de valoros al mării majorități a studiilor prezentate de medico-istorici și interniști.

Prof. Dr. Nicolae Marcu – președintele Societății Române de Istoria Medicinii – a conturat elocvent începuturile psihiatriei moderne în România.

Șef lucrări Dr. Cristian Bârsu a expus contribuția maeștrilor Școlii Medicale Clujene în patologia respiratorie.

Programul cultural a cuprins o vizită la Florența și un recital cameral. Acesta a fost susținut de un cvartet din Bari. Au fost interpretate cvartetele cu flaut de W. A. Mozart și prelucrări al unor momente celebre din creația compozitorilor J. S. Bach, G. Verdi și G. Bizet.

În final s-a anunțat că ce de-al 41-lea Congres Internațional de Istoria Medicinii se va desfășura în perioada 7 - 12 septembrie 2008, în Mexico - Puebla.

Se poate afirma că cel de-al IV-lea Meetig Internațional de Istoria Medicinii a fost reușită care a reconfirmat nivel important al manifestărilor organizate de Societatea Internațională de Istoria Medicinii.

Șef lucr. Dr. Cristian Bârsu

**INDEX ALFABETIC AL AUTORILOR
(ALPHABETICAL INDEX OF AUTHORS)
VOL. LXXX, 2007**

A

ACHIMAȘ-CĂDARIU A. (2,399)
AL-NAJDAWI M. (3,559),
(3,591)
ALB Camelia (1,143)
ALEXANDRESCU Dana (2,384),
(3,643)
ALMĂȘAN H. A. (1,157)
ANDERCOU A. (2,379), (3,578),
(4,916)
ANDERCOU O. (3,578)
ANDREESCU Roxana (2,252)
ANDREICA V. (3,688)
AVRAM B. (2,326)
AVRIGEANU Veronica (1,181),
(3,713), (4,951)

B

BACIU Sorana (1,143), (1,169),
(2,473), (4,931)
BALAZSI L. (2,379), (3,571)
BARBARIU Ligia (1,17)
BĂLĂ O. (3,680)
BĂLĂCESCU O. (3,597)
BĂRĂCAN A. (2,394)
BÂRSU C. (3,727), (4,976)
BERINDAN NEAGOE Ioana
(3,597)
BRĂCAN A. (1,11)
BLAGA S. N. (3,519)
BOBOIA Anamaria (3,706)
BOBOȘ Cecilia (2,303), (3,636)
BOGDAN Antonela (3,721),
(4,957)
BOJIȚĂ M. (2,480), (3,584)
BOLBOACA Sorana Daniela
(1,79), (1,125)
BOLCA Diana (2,450)
BORZA Ioana (4,945)
BORZEA D. (1,169)
BRUDAȘCĂ Ioana (2,421)
BUCERZAN Simona (2,450)
BUD V. (3,660), (4,887)
BUDIȘCĂ O. (3,660), (4,887)

BUDURU Smaranda (1,152)
BUIGA R. (1,133)
BUJOR Adriana (4,755)
BULBOACĂ Adriana (1,11)
BUTNARU Anca (2,318)
BUZA V. (1,60)
BUZINSCHI S. (4,834)
BUZDUGAN Elena (1,137)
C
CARA Roxana (4,931)
CAZACU M. (2,230)
CÂMPEAN R. (2,371), (3,611),
(3,706)
CÂMPEANU R. (1,163)
CHIȚAC Diana (3,565)
CIOVICESCU F. (1,137), (2,244),
(3,530), (4,779)
CIUREA Anca (1,79)
CÎMPEAN Sanda (2,461)
COPOTOIU C. (3,660)
CORFARIU V. (2,456)
COSMA D. (2,223), (4,766)
COSMAN Doina (2,336)
COSTIN N. (1,22)
CRĂCIUN Alexandra (1,163),
(2,379)
CRĂCIUN Ioana (1,47)
CREȚ Victoria (1,17)
CRIȘAN Doinița (4,921)
CRIȘAN Mirela (4,619), (4,852),
(4,894)
CRISTEA Anca (1,137)
CRISTEA V. (3,559), (3,591),
(3,597), (4,755), (4,820)
CSEGEDİ Gyöngyi (3,713),
(4,951)
CSEP Katalin (1,17)
CUCUIANU M. (1,133), (1,209),
(2,421)
CUREA Elena (2,499), (3,721),
(4,957)
CURȘEU Daniela (4,904)

D

DELEAN Ada (2,461), (4,931)
DENES Carmencita Lucia (2,450)
DEVEZE A. (1,60)
DICAN Lucia (2,421)
DRAGOTOIU GH. (3,648)
DRONCA Eleonora (2,336)
DRONCA Maria (2,336)
DUMITRAȘCU D. (1,103)
DUDEA Diana (1,169), (2,473)
DUMITRAȘCU Diana (4,755)
DUNCEA C. (1,137), (2,244),
(3,530), (4,779)
DUNCEA I. (3,648)
DUNCEA Ileana (2,326), (3,669)

E

EȘANU Monica (3,525), (3,565)

F

FĂRCAȘ Anca (2,342)
FEIER Lorian (4,875)
FENOLL B. (2,310)
FILIP Lorena (1,190)
FILIP T.I. (2,237)
FISCHER T. Ș. (2,371), (3,611)
FLOARE C. (2,430), (2,436)
FLORESCU Fulga (1,22)
FLORESCU P. (2,450)
FUNARIU GH. (2,456)

G

GEORGESCU AL. (2,442)
GEORGESCU AL.V. (2,279),
(2,364)
GHERMAN Claudia (1,29)
GHERMAN I. (2,379), (3,571)
GHIBU Steliana (1,195)
GHIRAN Doina (2,486)
GIOSAN Ioana (2,473)
GOFIȚĂ Elena (3,584)
GOIA Angela (3,654)
GOINA Anca (2,421)
GOZARIU L. (2,326), (3,648),
(3,669)
GREMMO-FEGER Gisèle (2,310)
GRIBOVSCI Mihaela (2,353)

GRIGORESCU SIDO FR.

(1,116), (2,406), (2,414)
GRIGORESCU-SIDO Paula
(2,450), (3,619), (3,626), (4,852),
(4,894)
GUEVARA N. (1,60)

H

HANGANU Daniela (1,190)
HAZI G. (3,648)
HANCU G. (4,951)
HÂNCU N. (1,94), (2,272),
(2,353)
HERESCU Andreea (3,552),
(4,773)
HODĂRNĂU C. (2,265), (4,846)
HOMORODEAN Romana
(4,793), (4,814)
HORÁK Aliz (1,133)
HORVATH Tünde (2,499)
HOȚOLEANU Cristina (3,578),
(4,916)

I

IANCU C. (3,680)
IONICĂ Floriana Elvira (3,584)
IONUȚ Carmen (1,88), (4,904)
IMRE Silvia (1,181), (3,713),
(4,951)
IUBU Roxana (2,318)

J

JÄNTSCHI L. (1,125)
JUNIE Monica. (4,800)
JURJ Cristina (3,578)

K

KARAKIKLAS D. (3,547),
(3,606)
KORY-CALOMFIRESCU
Ștefania (2,371), (3,611)
KORY-MERCEA B. (2,406),
(2,414)
KOVACS P. (3,602), (3,675),
(4,842)
KURTINECZ Andrea (4,926)

L

LAFFONT B. (1,60)

- LASCU Liana Maria (1,157),
(3,699), (4,939)
LASZLO I. (4,863)
LAZĂR C. (3,626), (4, 852)
LĂȚEA L. (4,909)
LEFÈVRE M.-J. (2,310)
LENCU Monica (4,807)
LEUCUȚA D.C. (2,399)
LOTREAN S. (2,492)
LUCACIU D. (2,507)
LUCACIU Doriana (2,244),
(3,530), (4,779)
LUCACIU Ondine (1,143)
LUPEA I. (4,789)
LUPEA Livia (4,789)
M
MACAVEI Corina (2,480)
MACOVEI M. (2,230)
MACREA Rodica (1,47)
MAGNAN J. (1,60)
MAIER C. (2,480)
MANASIA Rodica (1,36), (3,626),
(4,852)
MANOOCHEHR Esmaeili (4,875)
MANOLE M. (1,143)
MARCUCornelia Daniela
(2,303), (3,636)
MARCUC.T. (2,318)
MARTIȘ Valeria (4,789)
MATEI Ileana (2,442)
MĂRGINEAN I. (2,371), (3,611)
MICLUȚIA Ioana (1,47)
MIERE Doina (1,190)
MILEA Viorica (4,820)
MILITARU Mariela (1,17),
(2,252), (2,259)
MIRCIA Eleonora (1,181),
(3,713), (4,951)
MIREL Simona (2,492)
MIREȘAN H. (2,486)
MIRON N. (3,559), (3,591),
(4,820)
MIU N. (1,109)
MÎNDRUȚĂU Ioana (1,190)
MOCAN L. (3,680)
MOLDOVAN Marioara (2,461)
MORGOVAN C. (1,195)
MOROȘANU Andreea (2,272),
(2,353)
MOȘOIU Daniela (1,70)
MOTOGNA-KALOKAIRINOS
Mariana (3,547), (3,606), (4,871)
MUREȘAN V. (4,880)
N
NĂSUI Bogdana (1,88,) (4,904)
NEAMȚU Ștefania (1,133)
NEGREANU I. (2,223), (2,310),
(4,766)
NICOLA Codruța (4,931)
NISTOR Crina (2,389)
NISTOR M.C. (2,389)
NIȚĂ Cristina (2,353)
O
OGNEAN Maria Livia (2,286)
OLARIU A. (3,648)
OLINIC N. (1,52), (2,342)
OLINICI C. D. (4,921)
OLTEANU C. D. (1,163)
OLTEANU G. (2,379), (3,571)
ONAC I. (4,863)
ORBAI P. (3,669)
OSTACE Oana (3,602), (3,675),
(4,842)
P
PALCĂU Laura (1,29)
PASCA Daniela (3,688)
PASCU O. (4,800)
PAȘCALĂU Loredana (3,693),
(4,926)
PÂRVU Andrada (2,342)
PENCIU C. (3,602), (3,675),
(4,842)
PERJU D. (4,773)
PERJU-DUMBRAVĂ
Lăcrămioara (4,793), (4,814)
PERRUEZ Hélène (2,310)
PETRESCU G. (2,208), (2,505)
PETROV L. (1,70), (4,807)

- PICOȘ Alina Monica (3,693),
(4,926)
POLINICENCU C. (1,195),
(3,706), (4,945)
POP D. I. (1,11), (1,42)
POP G. (2,259)
POP I.V. (2,336)
POP L. (4,863)
POP Monica (4,863)
POP S. (2,421)
POPA Codruța-Mihaela (3,730)
POPA GH. (1,109)
POPESCU Antoniea (2,286)
POPESCU Codruța (1,47)
POPESCU H. (3,730), (3,737),
(3,743), (4,964)
POPESCU Manuela (4,800)
POPOVICI Adriana (3,713),
(4,951)
POPOVICI B. (3,654)
POPP R. (2,259), (4,916)
POȘTEI Raluca (3,688)
PREJMEREAN Cristina (2,461)
PRIPON S. (1,137)
PUIU Maria (1,17)
R
RĂCĂREANU Camelia Georgeta
(1,94)
RĂDULESCU D. (1,137), (2,244),
(3,530), (4,779)
RESIGA Liliana (4,921)
ROGOJAN Liliana (1,79), (2,379)
ROMAN Alexandra (1,143),
(2,473)
ROMAN Gabriela (1,94), (1,272),
(2,353)
ROȘCA Loredana (3,552), (4,773)
ROTARU Doina Iulia (2,466)
RUSU Cristina (1,17)
RUSU M.L. (3,578)
S
SAMANTASI C. (4,846)
SAVA Sorina (1,143), (1,169),
(2,473), (4,931)
SKORKA Cristina (3,626),
(4,852)
SKRYPNYK Cristina (1,17)
SLAVCOVICI Adriana (2,318)
SĂBĂDUȘ Voichița (1,143),
(1,169), (2,473), (4,931)
SĂCUI Diana (1,29)
SĂNDULESCU R. (2,492)
SÂMPELEAN D. (4,773)
SCAFARU M. (3,597)
SILAGHY Nora (2,286)
SIPOS Emese (3,713), (4,951)
SPÂNU Ileana (2,303), (3,636)
STAMATIAN F. (2,259)
STĂNILĂ Luciana (4,846)
STERGIOPOULOU Eleni (1,103)
STOIA Mirela (2,342)
SURCEL Didi (3,525)
SZABO Ildiko (2,499)
Ș
ȘERBAN Elena Daniela (3,538),
(4,826)
ȘORIȚĂU Olga (1,133)
ȘTEFĂNESCU Eufemia (2,486)
T
TANȚĂU M. (3,688)
TĂMAȘ M. (1,203), (2,492)
TĂNASE Diana (1,195)
TĂȘCĂU Oana Cristina (1,157),
(3,699)
TEREC Doina (3,636)
TIUCA Ioana (2,492)
TODEA Doina (3,552), (4,773)
TODEA-IANCU D. (3,680)
TOIU Anca (1,203)
TOMA Alexandra (2,492)
TOMA Carmen (2,379), (3,571)
TOMESCU E. (1,17)
TRIFA A. (3,578), (4,916)
TRÎMBIȚAȘ R. A. (1,52)
TUKA L. (4,970)
U
UNGUR Rodica (4,863)

V

VASILESCU D. (2,223), (4,766)
VASILESCU Dana. (2,223),
(4,766)
VIDRAȘCU Argentina (2,279),
(2,364), (4,875)
VLAD. L. (3,680)
VLĂDĂU Maria (3,737)
VLASE L. (1,190)
VODĂ Daniela (1,109)
VOIA C. L. (3,669)

Z

ZAHARIA Alina (1,157)
ZAHARIA V. (2,486)
ZAHARIE F. (3,680)
ZAHARIE T. (1,143)
ZDRENGHEA V. (3,602),
(3,675), (4,842)
ZIMMERMANN Anca (1,116)

INDEX TEMATIC
(de cuvinte cheie)
vol. LXXX, 2007

16PF (2,466)

1936 (4,970)

A

ablația prin radiofrecvență (2,230)

accident,e vascular,e cerebral,e
(1,42), (2,371), (3,611)

achiziție de medicamente (1,195)

acid tricloracetic (4,875)

activare imun-inflamatorie (3,519)

activitate anti-alergică (1,132)

acufene invalidante (1,69)

Aesculus hippocastanum L. (2,504)

afecțiuni parodontale (2,473)

afecțiuni psihice (2,466)

alergie (4,755)

amplificare multiplex – MLPA (1,17)

amplitudinea medie a excursiilor glucozei (2,353)

amprente fonetice (1,169)

analiza Pareto (3,706)

anastomoza pancreatogastrică (3,660)

anastomoza pancreatojejunală (3,660)

anecogen (4,871)

anemie aplastică (1,109)

angina pectorala stabilă (4,909)

anomalii congenitale structurale
(4,894)

anomalii cromozomiale (2,252)

anticorpi (2,379)

anticorpi antitiroperoxidază (3,648)

anxietate (2,342), (2,466)

aplicatii medicale (4,842)

aprovizionarea farmaciei (3,706)

aria de sub curbă (2,353)

arilesteraza (2,336)

artera comunicantă posterioară
(2,406)

artera radială (2,442)

artera talamică postero-medială
(2,414)

artera talamo-perforantă anterioară
(2,406)

artere coroidiene (2,414)

artroză (4,863)

ascită (3,547)

asociere,i (1,103), (3,538)

atașamente (3,699)

ateroscleroză accelerată (2,244)

atrofie microvilozitară (4,826)

autoimun (2,379)

autoimunitate (3,591)

auxotrof (2,265)

avorturi recurente (2,252)

B

bacterie (4,800)

beta-lactamaze (2,309)

bioindicatori (2,486)

biopsie percutană (1,79)

BLSE (3,636)

boala Basedow-Graves (2,326),
(2,379)

boală celiacă (3,538)

boală de țesut conjunctiv (1,142)

boală inflamatorie intestinală cronică
(3,538)

boala Lyme (4,793)

boală nediferențiată de țesut conjunc-
tiv (1,142)

boală parodontală (1,163)

boli cronice (4,970)

boli genetice (4,814)

boli neurodegenerative (4,814)

bont pancreatic (4,887)

C

cafea instant (1,194)

cafeina (1,194)

calea retrosigmoidă (1,69)

calitatea vieții (2,342)

cancer (1,70), (3,597)

cancer de sân (1,88)

cancer mamar (1,79), (3,648), (4,904)

capacitate antioxidantă (2,492)

capuccino (1,194)

carcinom hepatocelular (2,230)

carcinom prostatic (4,921)

cardiomiopatie uremică (3,530),
(4,779)

catalază (2,486)

cataractă (2,389)

- câmp protetic nefavorabil* (1,169)
Câmpulung (3,737)
cedare prelungită (3,713)
Cefadroxil (3,721)
cefalosporine (4,963)
centru de informare asupra medicamentului (2,480)
cercetări de laborator (3,730)
chemoembolizarea arterială hepatică (2,230)
chimiorezistență (4,880)
chirurgie (2,456)
chist de pungă Rathke suprainfectat (2,450)
cicatrici keloide (4,875)
cicatrici renale (1,36)
citokine (4,820)
citokine antiinflamatorii (1,163)
citokine proinflamatorii (1,163)
coafaj direct (2,461)
cogniție (1,42)
colagen (1,29)
colecție pleurală (3,547), (3,606), (4,871)
complicații (4,887)
comportament (2,237)
comportamentul consumatorului (4,945)
compuși polifenolici (1,203)
comunicarea diagnosticului, prognosticului (1,70)
conector principal (4,939)
confirmare bacteriologică (4,880)
conservanți (3,721)
consum de alcool (1,51)
control glicemic (2,278), (2,353)
control post transcripțional (3,597)
coordonarea motorie (1,22)
copil,i (1,36), (1,109), (2,223), (2,450), (3,626), (4,766), (4,852)
coping (2,237)
Crataegus monogyna (2,492)
criochirurgia (2,230)
cunostinte clinice (4,842)
Curtea-de-Argeș (3,737)
- depresie* (2,466)
derivați N 4-metoxifenil benzamidă (1,132)
design (4,939)
diabet zaharat tip 1 și tip 2 (2,278)
diabet zaharat de tip 2 (4,841)
diafragma (1,116)
diagnostic (3,626)
diagnostic medical (3,675)
diagnostic serologic (4,846)
diaree intractabilă a sugarului (4,826)
dislipidemie (1,94)
dismorfism cranio-facial (3,619)
dispepsii (1,103)
displazie epitelială (4,826)
dispozitiv antidecubit (2,279)
domenii glicemice (2,353)
dozare (3,721)
drenaj (3,571)
duodenopancreatectomia cefalică (4,887)
- E**
e-licitație (1,195)
ecogen (4,871)
ecografie Doppler (2,326)
ecografie toracică (4,871)
edentație totală (1,169)
edentații terminale extinse (3,699)
efecte psiho-somatice (2,237)
embolizarea (2,230)
encefalopatia HIV (2,318)
endoscopic (3,688)
endoscopie de unghi ponto-cerebelos (1,69)
enterobacterii (2,309), (3,636)
enteropatie autoimună (4,826)
epigenetica (4,841)
epitelizare (2,364)
escare (2,364)
evaluare (1,42)
evenimente acute aterotrombotice (1,52)
evoluția imunologică (2,318)
evoluție severă (2,450)
examen computertomografic (2,384), (3,643)
- D**
decompresiune neuro-vasculară (1,69)

exudat (4,871)

F

factori de risc (2,244), (2,318), (3,578), (3,611), (4,807), (4,904), (4,916)
factori de stimulare ai coloniilor granulocitare (1,109)
factori genetici (3,578)
factori psihosociali (2,466)
Facultatea de Farmacie Cluj (4,964)
fagocite (2,430)
familia de descriptori moleculari (1,132)
femur (4,766)
fenomene trombohemoragice (1,136)
fibroză (4,887)
ficatul gras nonalcoolic (4,773)
fiziopatogeneză (4,773)
fizioterapie (4,863)
flavonoide (1,203), (2,492)
fractură (2,223), (4,766)
fractură sternală (3,654)
frezaje (3,699)
funcția cognitivă (1,51)
funcția de cunoaștere (1,22)
funcție endocrină (4,887)
funcție exocrină (4,887)

G

gametogeneză (2,252)
ghidaj ecografic (1,79)
gingivectomie (1,152)
greșă conjunctivă liberă (1,152)
grup focus (1,70)

H

Helicobacter pylori (4,800)
hematom (3,571)
hemodializă (2,244), (3,530), (4,779)
hemoglobina glicată A1c (2,353)
hemostază (3,571)
hepatită cronică virală B (3,626), (4,852)
hiperhomocisteinemie (3,578)
hipersensibilitatea la medicamente (3,584)

hipertensiune arterială (1,52), (1,94)
hipertrofie ventriculară stângă (3,530), (4,779)
hipoglicemii sau hiperglicemii nerecunoscute (2,278)
hipoxia (4,789)
HPLC (3,721)
humerus (4,766)

I

IL-1 (1,163)
IL-6 (1,163)
imobilizat la pat (2,279)
incidență globală (4,880)
inciziile corneene (2,389)
infecție,ții urinară, re (1,36), (2,309), (3,636)
inflamație (1,11), (4,755), (4,820)
informație actuală gratuită (2,480)
ingestia de legume și fructe (1,88)
injectarea percutană de etanol (2,230)
instituții sociale și sanitare (4,970)
insuficiență cardiacă (2,342)
insuficiență cardiacă congestivă (3,530), (4,779)
insuficiență cardiacă cronică (3,519)
insuficiență renală cronică (1,143), (2,244)
insulinorezistența (3,552)
inteligență artificială (3,602), (3,675), (4,842)
interferența ARN (3,597)
interferon (4,852)
intestin iritabil (1,103)
inventar de personalitate al lui Cattell (2,466)
inventarul depresiei lui Beck (2,466)
invenții (3,730)
ischemia (4,789)
ischemie miocardică (3,530), (4,779), (4,909)
ISDN (4,909)

Î

începuturile (4,964)
îngrijiri paliative (1,70)
învățare (3,602)

J

jejun (3,688)

K

keratoze seboreice/actinice (4,875)

L

L-arginină (2,394)
lambouri cutaneo-adipoase (2,364)
lambouri pe perforante (2,442)
LC/MS (1,194)
leucemie megacarioblastică (1,136)
leucomalacie periventriculară (2,286)
leziuni cerebrale (4,789)
leziuni de decubit (2,279), (2,364)
lichen plan oral (2,466)
limfocite T (3,584)
limfocite T helper 2 (4,755)
limfom non-Hodgkin (4,807)
limfoproliferare (3,591)
limfotropism (3,591)
linia coletului (1,152)
longevitate (4,931)
luxație congenitală de șold (2,317)

M

managementul farmaciei (3,706)
manipulare manuală a maselor (3,565)
marker fenotipic (3,619)
matriță hidrofilă (3,713), (4,951)
medicație imunosupresoare (2,473)
melanom (3,680)
memorie (1,51)
merchandising (4,945)
metaanalize (2,399)
metastaze (3,680)
metastaze limfoganglionare osteoblastice (4,921)
metilarea ADN (4,841)
microorganism (4,800)
midie albastră (2,486)
mielofibroză (1,136)
Mineral Trioxid Agregate (2,461)
modificări histopatologice (1,143)
molecule de adeziune (4,755), (4,820)
monitorizare continuă a glucozei

interstițiale (2,353)
mucoviscidoză (3,538)
mutageneză (2,265)
mutații genice (4,916)
Mycoplasma pneumoniae (4,846)

N

nefropatie de reflux (1,36)
neodentinogeneză (2,461)
neoplasm pancreatic (4,820)
nervii frenici (1,116)
nervul cochleo-vestibular (1,69)
neuroborrelioză (4,793)
neurodegenerescență (1,22)
neuropeptide (1,11)
neurotransmițători (1,22)
Nicorandil (4,909)
noduli pulmonari solitari (NPS) (2,384), (3,643)
nondisjunție (2,252)
nou-născut (2,286)

O

obezitate (4,904)
obezitate abdominală (1,94)
ochiul uscat (2,389)
oligoelemente (2,504)
oncogeneză (4,820)
ortostatism (1,52)
osteopenie experimentală (3,669)
osteosinteză elastică (2,223), (4,766)
osteosinteză sternală (3,654)
oxid nitric (2,394), (2,430), (2,436)

P

pacient vârstnic (3,693)
pacing-ul diafragmatic (1,116)
pamidronat (3,669)
pancreatită cronică (4,820)
parametri de flux (2,326)
paraaxonaza (2,336)
parodonțiul marginal (1,143)
pentoxifilină (3,713), (4,951)
peritonita (2,430), (2,436)
personalitate (2,237)
Pitești (3,737)
prediposiție genetică (1,29)

prematur (2,286)
presiune nefiziologică (2,279)
primele farmacii (3,737)
probabilitate de malignitate (2,384)
profil de dizolvare (4,951)
profil psihologic (2,466)
profilaxie (3,564), (4,789), (4,939)
prognostic (3,680)
proporția dentară (1,152)
proteză totală scheletată (1,157)
proteze pluridentare fixe (4,931)
proteze totale „cu bază stabilă”
 (1,157)
proteze unidentare (4,931)
prototrof (2,265)
Pseudomonas spp. (3,636)
publicații (3,730)

R

radius (4,766)
raportarea metodelor (2,399)
răspuns terapeutic (2,466)
rășini compozite (4,931)
reacție postagresivă toxică (2,394)
rearanjamente subtelomerice (1,17)
receptori estrogenici (3,648)
reconstrucție mână și antebraț (2,442)
reflux vezico-ureteral (1,36)
regresie liniară multiplă (1,132)
relații structură-activitate (MDF-SAR)
 (1,132)
remodelare parietală (1,29)
retard mental (1,17)
rețea de întărire (1,157)
rețea neuronală (3,602)
reversmutație (2,265)
rezeție (3,680)
rezeții pancreatice (3,660)
rezistență la protenia C activată
 (2,429)
rezumate (2,399)
risc cardiovascular (1,94), (2,244)
riscul la cancer (1,88)
riscuri profesionale (3,525)
ruptura splenică (2,456)

S

S. aureus (3,636)
schizofrenie (2,336)
scleroza multiplă (4,793), (4,814)
scor clinic (1,17)
scorul NIHSS (2,371), (3,611)
scorul pe scala Rankin (2,371),
 (3,611)
sector sanitar (3,525)
sensibilitate la antibiotice (2,309),
 (3,636)
siARN (3,597)
sindrom dismetabolic (4,841)
sindrom,oame genetic,e (3,619),
 (4,894)
sindrom metabolic (1,94), (3,552)
sindromul de apnee în somn de tip
obstructiv (3,552), (4,773)
sistem compozit de tratament protetic
 (3,699)
sistem de digă (2,461)
sistemul de monitorizare continuă a
glucozei (2,278)
spectrofotometrie UV (4,963)
spectrometrie de masă (1,181)
spectroscopie atomică de absorbție în
flacără (SAAF) (2,504)
spital (1,195)
STAI (Spielberger State-Trait-Anxiety-
Inventory) (2,466)
statusul PON1 (2,336)
stimulări pulsatile galvanice (2,364)
stres ocupațional (2,237)
stres oxidativ (2,486), (4,863)
stresori ambientali (2,237)
studii de supraviețuire (2,399)
subiecți vârstnici (2,309)
substanță P (1,11)
subtipuri etiopatogenetice (3,611)
sucess terapeutic (4,880)
superoxid dismutază (2,486)
suprapondere (4,904)

T

talamus (2,406), (2,414)
taninuri (1,203)
TCR downregulation (3,584)

tehnică minim invazivă (2,223)
tehnici de hibridizare (1,17)
terapie estrogenică substitutivă (1,22)
terapie imunosupresivă (1,109)
tereftaldiamide (1,181)
test de depistare (2,317)
testare bazată pe APTT (2,429)
testul Ames (2,265)
tetraclorură de carbon (2,394)
tiazolil-tiazolo-triazolic (2,486)
tibie (4,766)
tipuri de hiperlipidemie, (2,371)
tiroidă (2,326)
tiroidectomie (3,571)
tiroidectomie totală (2,379)
tiroidită (2,379)
TNFα (1,163)
tomografie computerizată (3,547),
(3,606)
transmisie (3,564)
transplant renal (2,473)
transudat (4,871)
tratament (2,230), (4,875)
tratament conservator (2,456)
tratament intensiv (2,278)
tratament protetic compozit (3,693)
tromboflebită profundă (4,916)

tromboză venoasă profundă (2,429),
(3,578)
tulburări funcționale digestive (1,103)

U

ulcer Dieulafoy (3,688)
ultrasonografie transfontanelară
(2,286)
uzura dentară (4,926)

V

valori de atenuare (3,606)
variabilitatea glucozei (2,353)
variante morfogenetice informative
(4,894)
vascularizație cerebrală (2,406),
(2,414)
vârstnic (4,926)
vegetații veneriene (4,875)
vene varicoase (1,29)
veruci seboreice (4,875)
videocapsulă (3,688)
Viola tricolor L. (1,203)
virusul hepatitei C (3,564), (3,591)
voltametrie ciclică (2,492)

Z

Zymosan (2,430)

INDEX OF SUBJECTS

(key words)

vol. LXXX, 2007

16PF (2,472)

1936 (4,975)

A

abstracts (2,405)

accelerated atherosclerosis (2,251)

acouphènes invalidants (1,60)

actinic keratoses (4,879)

activated protein C resistance (2,421)

acute atherotrombotic events (1,59)

adhesion molecules (4,765), (4,825)

Aesculus hippocastanum L. (2,499)

alcohol consumption (1,47)

allergy (4,765)

Ames test (2,271)

anechoic (4,874)

anterior thalamo-perforating artery
(2,413)

antiallergic activity (1,125)

antibodies (2,383)

antiinflammatory cytokines (1,168)

antioxidant capacity (2,498)

anxiety (2,352), (2,472)

aplastic anemia (1,115)

APTT-based assay (2,421)

area under the curve (2,363)

Artificial Intelligence (3,605), (3,679),
(4,845)

arylesterase (2,341)

ascitis (3,551)

assay (3,726)

association (3,546)

atomic absorption spectroscopy with
flame (AASF) (2,499)

attachments (3,705)

autoimmune (2,383)

autoimmune enteropathy (4,833)

autoimmunity (3,596)

auxotrophic (2,271)

B

bacteria (4,806)

bacteriologic confirmation (4,886)

Basedow-Graves (2,383)

Beck depression inventory (2,472)

bed bounded (2,285)

beginnings (4,969)

behavior (2,243)

beta-lactamases (2,303)

bioindicators (2,491)

blue mussel (2,491)

breast cancer (1,93), (3,653), (4,908)

bridges (4,938)

broad terminal edentulous patients
(3,705)

C

caffeine (1,190)

cancer (1,78), (3,601)

cancer risk (1,93)

cappuccino (1,190)

carbon tetrachloride (2,398)

cardiovascular risk (1,102), (2,251)

catalase (2,491)

cataract (2,393)

Cattell personality questionnaire
(2,472)

Câmpulung (3,742)

Cefadroxil (3,726)

Cefalosporins (4,957)

celiac disease (3,546)

central obesity (1,102)

cerebral blood supply (2,413), (2,420)

cerebral lesions (4,792)

child, children (1,41), (1, 115),
(2,229), (2,455), (3,635), (4,772),
(4,862)

choroidal arteries (2,420)

chromosomal abnormalities (2,258)

chronic heart failure (3,524)

chronic pancreatitis (4,825)

chronic renal failure (1,151), (2,251)

chronic viral B hepatitis (3,635),
(4,862)

chronical diseases (4,975)

clinical knowledge (4,845)

clinical performances (4,938)

clinical score (1, 21)

Cluj Pharmacy Faculty (4,969)

cognition (1,46)

cognitive function (1,28), (1,47)

collagen (1,35)

complete denture "with stable basis" (1,162)
 complications (4,893)
 composite prosthetic treatment (3,698)
 computed tomography (2,388), (3,551), (3,610), (3,647)
 condilomas (4,879)
 congestive heart failure (3,537), (4,788)
 connective tissue disease (1,137)
 consumers habits (4,950)
 continuous glucose monitoring system (2,272)
 continuous monitoring of interstitial glucose (2,363)
 coping (2,243)
 cranio - facial dysmorphism (3,625)
Crataegus monogyna (2,498)
 crowns (4,938)
 cryosurgery (2,236)
 Curtea-de-Argeş (3,742)
 cutaneo-adipose flaps (2,370)
 cyclic voltammetry (2,498)
 cytokines (4,825)

D

décompression neuro-vasculaire (1,60)
 deep venous thrombosis (2,421), (3,583)
 dental proportion (1,156)
 dental wear (4,930)
 dépistage (2,310)
 depression (2,472)
 design (4,944)
 diagnose disclosure (1,78)
 diagnostic (3,635)
 diaphragm (1,124)
 diaphragm pacing (1,124)
 Dieulafoy's lesion (3,692)
 direct capping (2,465)
 dissolution profile (4,956)
 DNA methylation (4,834)
 Doppler sonography (2,335)
 drain (3,577)
 drug acquisition (1,202)
 drug hypersensitivity (3,590)
 drug information center (2,485)

dry eye (2,393)
 dyslipidemia (1,102)
 dysmetabolic syndrome (4,834)
 dyspepsia (1,108)

E

e-auction (1,202)
 early spontaneous abortion (2,258)
 echogenic (4,874)
 elastic nailing (2,229), (4,772)
 elderly (2,303), (3,698), (4,930)
 embolization (2,236)
 endocrine functions (4,893)
 (l')endoscopie de l'angle ponto-cerebelleux (1,60)
 endoscopy (3,692)
Enterobacteriaceae (2,303), (3,642)
 environmental stress factors (2,243)
 epigenetics (4,834)
 ESBL (3,642)
 estrogen substitution therapy (1,28)
 evaluation (1,46)
 exocrine functions (4,893)
 experimental osteopenia (3,674)
 exudate (4,874)

F

femur (4,772)
 fibrosis (4,893)
 first pharmacies (3,742)
 fixed prosthodontics (3,705)
 flavonoides (1,207), (2,498)
 flow parameters (2,335)
 focus group (1,78)
 fracture (2,229), (4,772)
 free and up-to-date information (2,485)
 free connective tissue graft (1,156)
 functional gastrointestinal disorders (1,108)

G

gametogenesis (2,258)
 genetic diseases (4,819)
 genetic factors (3,583)
 genetic mutations (4,920)
 genetic predisposition (1,35)

genetic syndrome,s (3,625), (4,903)
 gingival margin line (1,156)
 gingivectomy (1,156)
 global incidence (4,886)
 glucose control (2,272), (2,363)
 glucose domains (2,363)
 glucose variability (2,363)
 glycated hemoglobin A1c (2,363)
 granulocyte colony stimulating factor
 (1, 115)
 Graves' disease (2,335)

H

haematoma (3,577)
 haemodialysis (2,251), (3,537),
 (4,788)
 haemostasis (3,577)
 hand and forearm reconstruction
 (2,449)
 head ultrasound scan (2,302)
 healthcare worker (3,529)
 heart failure (2,352)
Helicobacter pylori (4,806)
 hepatitis C virus (3,559), (3,596)
 hepatocellular carcinoma (2,236)
 hibridization techniques (1, 21)
 histological aspects (1,151)
 HIV encephalopathy (2,325)
 hospital (1,202)
 HPLC (3,726)
 humerus (4,772)
 hydrophilic matrix (3,720), (4,956)
 hyperhomocysteinemia (3,583)
 hypertension (1,59), (1,102)
 hypoxia (4,792)

I

immune-inflammatory activation
 (3,524)
 immunological course (2,325)
 immunosuppressive drugs (2,479)
 immunosuppressive therapy (1, 115)
 inauspicious dental fields (1,180)
 incisions of the cornea (2,393)
 inflammation (1, 16), (4,765), (4,825)
 inflammatory bowel disease (3,546)
 informative morphogenetic variants

(4,903)
 instant coffee (1,190)
 insulin resistance (3,558)
 intensive treatment (2,272)
 interferon (4,862)
 interleukin-1 (1,168)
 interleukin-6 (1,168)
 intractable diarrhea of infancy (4,833)
 inventions (3,736)
 irritable bowel syndrome (1,108)
 ischemia (4,792)
 ISDN (4,915)

J

jejunum (3,692)

K

keloids (4,879)
 kidney transplant (2,479)

L

L-arginine (2,398)
 laboratory researches (3,736)
 LC/MS (1,190)
 left ventricular hypertrophy (3,537),
 (4,788)
 leukemia (1,133)
 luxation congénitale de hanche
 (2,310)
 Lyme disease (4,799)
 lymphoproliferation (3,596)
 lymphotropism (3,596)

M

major connector (4,944)
 manual handlings of loads (3,570)
 mass spectrometry (1,189)
 mattress (2,285)
 mean amplitude of glucose excursions
 (2,363)
 medical applications (4,845)
 medical diagnosis (3,679)
 melanoma (3,687)
 memory (1,47)
 mental retardation (1, 21)
 merchandising (4,950)
 meta-analyses (2,405)

metabolic syndrome (1,102), (3,558)
metastasis (3,687)
microorganism (4,806)
microvillous atrophy (4,833)
Mineral Trioxide Aggregate (2,465)
minimal invasive (2,229)
modified release (3,720)
molecular descriptors family on structure-activity relationships (MDF-SAR) (1,125)
motility (1,28)
mucoviscidosis (3,546)
multiple linear regression (MLR) (1,125)
multiple sclerosis (4,799), (4,819)
multiplex amplification – MLPA (1, 21)
mutagenesis (2,271)
Mycoplasma pneumoniae (4,851)
myelofibrosis (1,133)
myocardial ischemia (3,537), (4,788), (4,915)

N

neodentine-genesis (2,465)
nerf cochléo-vestibulaire (1,60)
neural network (3,605)
neuroborreliosis (4,799)
neurodegenerative diseases (4,819)
neurodegenerescence (1,28)
neuropeptides (1, 16)
neurotransmitters (1,28)
newborn (2,302)
Nicorandil (4,915)
NIHSS score (2,378), (3,618)
nitric oxide (2,398), (2,435), (2,441)
non-disjunction (2,258)
non-Hodgkin lymphomas (4,813)
non-operative treatment (2,460)
nonalcoholic fatty liver disease (4,778)

O

obesity (4,908)
obstructive sleep apnea syndrome (3,558), (4,778)
occupational stress (2,243)

oligoelements (2,499)
oncogenesis (4,825)
oral lichen planus (2,472)
orthostatism (1,59)
osteoarthritis (4,870)
osteoblastic lymph node metastases (4,925)
overlap (1,108)
overweight (4,908)
oxidative stress (2,491), (4,870)

P

palliative care (1,78)
pamidronate (3,674)
pancreatic cancer (4,825)
pancreatic resections (3,668)
pancreatic stump (4,893)
pancreaticoduodenectomy (4,893)
pancreaticogastrostomy (3,668)
pancreaticojejunostomy (3,668)
paraoxonase 1 (2,341)
Pareto analysis (3,712)
parietal remodeling (1,35)
pentoxifylline (3,720), (4,956)
percutaneous ethanol injection (2,236)
periodontal disease (1,168), (2,479)
periodontium (1,151)
peritonitis (2,435), (2,441)
periventricular leucomalacia (2,302)
personality (2,243)
phagocytes (2,435)
pharmacy management (3,712)
pharmacy's supply (3,712)
phenotypic marker (3,625)
phonetic imprints (1,180)
phrenic nerves (1,124)
physiopathology (4,778)
physiotherapy (4,870)
pielonephritic lesions (1,41)
Pitești (3,742)
pleural effusion (3,551), (3,610), (4,874)
polyphenolic compounds (1,207)
PONI status (2,341)
post transcriptional control (3,601)
posterior communicating artery (2,413)
postero-medial thalamic artery (2,420)

premature (2,302)
preservatives (3,726)
pressure (2,285)
pressure sore,s (2,285), (2,370)
pressure ulcers (2,370)
probability of malignancy (2,388)
prognosis (3,687)
prognostic communication (1,78)
proinflammatory cytokines (1,168)
prophylaxis (3,559), (4,792), (4,944)
prostatic carcinoma (4,925)
prototrophic (2,271)
Pseudomonas spp. (3,642)
psycho-somatic effects (2,243)
psychologic alterations (2,472)
psychologic profile (2,472)
psychosocial factors (2,472)
publications (3,736)
pulsatile galvanic stimulations (2,370)

Q

quality of life (2,352)

R

radial artery (2,449)
radial artery perforator flaps (2,449)
radiofrequency ablation (2,236)
radius (4,772)
Rankin score (3,618)
Rathke's cleft cyst abscess (2,455)
receptors (3,653)
reinforced netting (1,162)
removable partial dentures (3,705)
reporting methods (2,405)
resection (3,687)
resin based composites (4,938)
resistance to antituberculous drugs (4,886)
reverse mutation (2,271)
risk factor,s (2,251), (2,325), (3,583), (3,618), (4,813), (4,908), (4,920)
RNA interference (3,601)
rubber dam system (2,465)

S

S. aureus (3,642)
schizophrenia (2,341)

score on Rankin scale (2,378)
seborrheic keratoses (4,879)
seborrheic warts (4,879)
sensitivity to antibiotics (2,303), (3,642)
serologic diagnosis (4,851)
severe course (2,455)
siRNA (3,601)
Social- and Health- Institutions (4,975)
solitary pulmonary nodules (2,388), (3,647)
spectrophotometry (4,957)
spleen rupture (2,460)
stable pectoris angina (4,915)
STAI (Spielberger State-Trait-Anxiety-Inventory) (2,472)
sternal fractures (3,659)
sternal osteosynthesis (3,659)
stroke (1,46), (2,378)
stroke subtypes (3,618)
structural congenital anomalies (4,903)
substance P (1, 16)
substituted N 4-methoxyphenyl benzamides (1,125)
subtelomeric rearrangements (1, 21)
superoxid-dismutase (2,491)
surgery (2,460)
survival analysis studies (2,405)

T

T helper 2 lymphocytes (4,765)
T lymphocytes (3,590)
tannins (1,207)
TCR downregulation (3,590)
teaching (3,605)
terephthaldiamides (1,189)
thalamus (2,413), (2,420)
therapeutic success (4,886)
therapeutical response (2,472)
thrombohemorrhagic phenomena (1,133)
thrombophlebitis (4,920)
thiazolyl-thiazolo-triazoles (2,491)
thyroid (2,335)
thyroidectomy (3,577)
thyroiditis (2,383)

thyroperoxidase antibody (3,653)
tibia (4,772)
toracical ultrasonography (4,874)
total removable prosthodontics
(1,162)
total thyroidectomy (2,383)
totally edentulous patients (1,180)
toxic stress response (2,398)
transarterial chemoembolization
(2,236)
transmission (3,559)
transudate (4,874)
treatment (2,236), (4,879)
trichloroacetic acid (4,879)
tufting enteropathy (4,833)
tumoral necrosis factor α (1,168)
type 1 and type 2 diabetes mellitus
(2,272)
type 2 diabetes mellitus (4,834)
types of hyperlipidemia (2,378)

U

UH value (3,610)
undifferentiated connective tissue

disease (1,137)
unrecognized hypoglycemia or hyperglycemia (2,272)
uraemic cardiomyopathy (3,537),
(4,788)
urinary tract infection,s (1,41),
(2,303), (3,642)
UV (4,957)

V

varicose veins (1,35)
vegetables and fruits intake (1,93)
vesico-ureteral reflux (1,41)
video-capsule (3,692)
Viola tricolor L. (1,207)
voie rétrosigmoïde (1,60)

W

work hazards healthcare (3,529)
wound healing (2,370)

Z

zymosan (2,435)