

Editor

Dan L Dumitrașcu

Colectiv de redacție

(Editorial committee)

Mihaela Băciuț

Cristian Bârsu

Simona Clichici

Horațiu Colosi

Ofelia Crișan

Daniela Fodor

Comitet editorial

(Editorial board)

Monica Acalovschi

(Cluj-Napoca)

Andrei Achimaș (Cluj-Napoca)

Doina Azoicăi (Iași)

Radu Badea (Cluj-Napoca)

Grigore Băciuț (Cluj-Napoca)

Gyorgy Benedek (Szeged)

Marius Bojiță (Cluj-Napoca)

Anca Buzoianu (Cluj-Napoca)

Radu Câmpeanu (Cluj-Napoca)

Constantin Ciuce (Cluj-Napoca)

Mihai Coculescu (București)

Sorin Dudea (Cluj-Napoca)

Dorin Farcău (Cluj-Napoca)

Ion Fulga (București)

Jean-Paul Galmiche (Nantes)

Alexandru Georgescu

(Cluj-Napoca)

Liana Gheorghe (București)

Mircea Grigorescu

(Cluj-Napoca)

Anca Grosu (Freiburg)

Nicolae Hâncu (Cluj-Napoca)

Mihai Ionac (Timișoara)

Sorin Leucuța (Cluj-Napoca)

Felicia Loghin (Cluj-Napoca)

Mihai Lucan (Cluj-Napoca)

Traian Mihăescu (Iași)

Petru Mircea (Cluj-Napoca)

Adriana Mureșan (Cluj-Napoca)

Dafin Mureșanu (Cluj-Napoca)

- Clujul

Medical -

Revistă de Medicină și Farmacie

2009 Vol. LXXXII - nr. 1

ISSN 1222-2119

CUPRINS

Editorial 9

Articole de orientare

Patologie cardiovasculară

Factori prognostici în insuficiența cardiacă cronică la vârstnici

ANTONIA MACARIE, VALER DONCA, ȘTEFAN VESA,

OLIMPIA GHIDRAI 10

Suferința hepatică la pacienții cardiaci. "Hepatopatia cardiacă"

DIANA SUĂTEAN, OLIVIU PASCU 14

Actualități în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare la copil

RODICA MANASIA 19

Patologie respiratorie

Bronhopneumopatia cronică obstructivă – afecțiune multiorganică?

DOINA TODEA, ANDREEA HERESCU, LOREDANA ROȘCA,

NATALIA NEAGOE 24

Patologie dermatologică

Patogenia infecțiilor cu Candida: factorii de patogenitate și

factorii de risc ai infecțiilor cu fungi din genul Candida

IOANA COLOSI, CARMEN COSTACHE, MONICA JUNIE 30

Farmacologie

Efecte nedorite ale manipulării medicamentoase a unor

mecanisme fiziologice

MIRCEA CUCUIANU, IOANA BRUDAȘCĂ 35

Biofilmele, țintă pentru noi chimioterapice?

LAURA SIMON, MONICA JUNIE 41

Medicină Dentară

Sisteme radiologice digitale intraorale - mijloace moderne

de analiză radiologică a câmpului protetic

RADU-ANDREI MOGA 45

- Clujul Medical -

Revistă de Medicină și Farmacie

2009 Vol. LXXXII - nr. 1

ISSN 1222-2119

Cercetare clinică

Patologie cardiovasculară

Peptidele cardiace în efort la bolnavii cu insuficiență cardiacă
MARIA ILEA, DUMITRU ZDRENGHEA, GYORGY BODISZ,
NATALIA GIURGEA, LILIANA GHEORGHIU, DUMITRU PREDESCU,
MARIA BEUDEAN, VICTORIA OSSIAN, ELENA GLIGOR,
CRISTINA VLAD, DANA POP, EMIL BOGDAN, RADU ROȘU 51

Mortalitatea intraspitalicească a pacienților cu infarct miocardic acut,
în Debrețin, între anii 2001- 2003, în corelație cu manifestările clinice,
factorii de risc și comorbiditățile acestora
ZOLTAN VINCZE, CAIUS DUNCEA, BOGLARKA BRUGOS,
DAN RĂDULESCU 55

Cauze de eșec în chirurgia arterială reconstructivă
din ischemia critică. Experiența personală
OVIDIU VASILE JIMBOREAN, GINA SURUIANU, ȘERBAN BANCU 61

Patologie respiratorie

Modificări spirometrice în hiperreactivitatea bronșică
infecțioasă și alergică
DANA ALEXANDRESCU, ELENA BARBU, ALEXANDRU BĂLESCU,
MILENA MAN, BOGDAN RAȚIU-DUMA 66

Interrelația dintre sindromul de apnee în somn de tip obstructiv
și sindromul metabolic
DOINA TODEA, CRISTINA BORZAN, BOGDAN PALTINEAN,
LOREDANA ROȘCA, ANDREEA HERESCU 69

Patologie renală

Nefrita tubulo-interstițială asociată nefropatiei glomerulare la copil
ANA-MARIA CHINDRIȘ, DAN GHEBAN, MIRCEA NANULESCU 74

Patologie infecțioasă

Infecții urinare cauzate de Klebsiella și de alte enterobacteriaceae
care produc fermentația acetoinică a glucozei
CRISTIAN HODĂRNĂU, CECILIA BOBOȘ, DOINA TERC,
LUCIA FETICU, ALINA HODĂRNĂU 79

Patologie genetică

Aspecte citogenetice ale sindromului Down depistat prenatal
GEORGE VICTOR POP, MARIELA MILITARU,
TÜNDE KOVACS, FLORIN STAMATIAN 83

Laurențiu Nedelcu (Brașov)
Virgil Păunescu (Timișoara)
Aurel Popa-Wagner
(Greifswald)
Paul J. Porr (Sibiu)
Piero Portincasa (Bari)
Vlaicu Sandor (Cluj-Napoca)
Adrian Săftoiu (Craiova)
Nadia Schmidt (Cluj-Napoca)
Florin Stamatian (Cluj-Napoca)
Luminița Stanciu (Londra)
Alin Șerbănescu (Cluj-Napoca)
Radu Tutuian (Zurich)

Secretar de redacție
(Editorial secretary)

Livia Lupea

Secretar de redacție adjunct
(Deputy editorial secretary)
Dorina Sorcoi

Redacția revistei
Clujul Medical
Str. Moșilor, nr. 33
400609 Cluj-Napoca
Tel/fax: 0264-596086
clujulmedical@umfcluj.ro

Tehnoredactare computerizată
(Desktop publishing)
Anne-Marie Constantin

Coperta
(Cover design)
SC Bavarde SRL

Tipografia
(Printing house)
U.M.F. "Iuliu Hațieganu"
Cluj-Napoca

Editor

Dan L Dumitrașcu

Colectiv de redacție

(Editorial committee)

Mihaela Băciuț

Cristian Bârsu

Simona Clichici

Horațiu Colosi

Ofelia Crișan

Daniela Fodor

Comitet editorial

(Editorial board)

Monica Acalovschi

(Cluj-Napoca)

Andrei Achimaș (Cluj-Napoca)

Doina Azoicăi (Iași)

Radu Badea (Cluj-Napoca)

Grigore Băciuț (Cluj-Napoca)

Gyorgy Benedek (Szeged)

Marius Bojiță (Cluj-Napoca)

Anca Buzoianu (Cluj-Napoca)

Radu Câmpeanu (Cluj-Napoca)

Constantin Ciuce (Cluj-Napoca)

Mihai Coculescu (București)

Sorin Dudea (Cluj-Napoca)

Dorin Farcău (Cluj-Napoca)

Ion Fulga (București)

Jean-Paul Galmiche (Nantes)

Alexandru Georgescu

(Cluj-Napoca)

Liana Gheorghe (București)

Mircea Grigorescu

(Cluj-Napoca)

Anca Grosu (Freiburg)

Nicolae Hâncu (Cluj-Napoca)

Mihai Ionac (Timișoara)

Sorin Leucuța (Cluj-Napoca)

Felicia Loghin (Cluj-Napoca)

Mihai Lucan (Cluj-Napoca)

Traian Mihăescu (Iași)

Petru Mircea (Cluj-Napoca)

Adriana Mureșan (Cluj-Napoca)

Dafin Mureșanu (Cluj-Napoca)

- Clujul**Medical -****Revistă de Medicină și Farmacie**

2009 Vol. LXXXII - nr. 1

ISSN 1222-2119

Patologie oncologică

Mediatori moleculari ai oncogenezei în cancerul pancreatic

VIORICA MILEA, NICOLAE MIRON, MIRELA MIRON,

VICTOR CRISTEA 86

Rezonanța magnetică mamară în diagnosticul leziunilor tumorale

ANGELICA CHIOREAN, MAGDA DUMA, SILVIU SFRÂNGEU,

RALUCA ROMAN, SORIN DUDEA, SORANA BOLBOACĂ,

GEORGETA RUSU 91

Etaplele psihologice de adaptare la diagnosticul de malignitate.

Particularizare pe un grup de 60 de pacienți cu leucemie acută

ANDRADA PÂRVU, LJUBOMIR PETROV 97

Studiu in vitro al hemangioamelor cutanate ale copilăriei

REMUS N. VEZAN, IOAN PĂRĂIAN, ZACHARIAS ZACHARIOU 101

Evaluarea unor factori ce țin de metastază în sarcoamele

de țesuturi moi cu diseminări pulmonare

MILENA MAN, PETRU ILIEȘ, DANA ALEXANDRESCU, MONICA POP,

RUXANDRA RÂJNOVEANU, MONICA GORON, CRISTIAN POP,

ELENA BARBU 105

Patologie psihiatrică

Polimorfismul 102T/C din gena 5HT-2A și riscul pentru schizofrenie.

Corelații cu fenotipul clinic

LUCIA MARIA PROCOPCIUC, LIANA FODOREANU,

CĂTĂLINA CRIȘAN, ILEANA OLTEANU 109

Epidemiologie

Analiza rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire utilizând QUOROM

DANIEL-CORNELIU LEUCUȚA, ANDREI ACHIMAȘ-CADARIU 114

Medicină Dentară

Evaluarea necesității de tratament a anomaliilor

dento-maxilare prin indici ortodontici

AMALIA-ANDREEA CHIȘ, MIHAELA CHIȘ, ELVIRA COCÂRLĂ 118

Studiul efectelor secundare ale unui gel experimental decolorant

asupra smalțului dentar

DIANA DUDEA, SABINA NEAMȚU, ADRIAN FLOREA,

MĂRIOARA MOLDOVAN, MÂNDRA BADEA, LAURA SILAGHI

DUMITRESCU, CODRUȚA NICOLA 123

- Clujul Medical -

Revistă de Medicină și Farmacie

2009 Vol. LXXXII - nr. 1

ISSN 1222-2119

Caz clinic

Evoluția imunității și încărcăturii virale, în caz de imunosupresie și hepatită acută virală B, forma severă, sub tratament cu lamivudină
IONEL CIUTICĂ, AMANDA RĂDULESCU, VIRGINIA ZANC,
DOINA ȚĂȚULESCU, MIRELA FLONTA 128

Istoria medicinei și farmaciei

Răspândirea farmaciilor în județele din provinciile Transilvania, Banat și Crișana - Maramureș în funcție de ponderea naționalităților în 1936
LASZLO TUKA 132

90 DE ANI DE ÎNVĂȚĂMÂNT MEDICAL ROMÂNESC LA CLUJ

Începutul Facultății de Medicină și Farmacie din Cluj. Partea I
FLOREA MARIN 135

Recenzii

Biologia alimentației și alimentația fiziologică (Fr. A. Schneider, A. Ardelean, L. Moș)
ION ANGHEL 139

Despre bolile filozofilor. Cioran (Marta Petreu)
DUMITRU DUMITRAȘCU 140

Despre arta consumului corect de alcool - o mică istorie culturală a alcoolului (Judith Rosta, Manfred V Singer)
DAN DUMITRAȘCU 143

Laurențiu Nedelcu (Brașov)
Virgil Păunescu (Timișoara)
Aurel Popa-Wagner
(Greifswald)
Paul J. Porr (Sibiu)
Piero Portincasa (Bari)
Vlaicu Sandor (Cluj-Napoca)
Adrian Săftoiu (Craiova)
Nadia Schmidt (Cluj-Napoca)
Florin Stamatian (Cluj-Napoca)
Luminița Stanciu (Londra)
Alin Șerbănescu (Cluj-Napoca)
Radu Tutuian (Zurich)

Secretar de redacție
(Editorial secretary)

Livia Lupea

Secretar de redacție adjunct
(Deputy editorial secretary)

Dorina Sorcoi

Redacția revistei
Clujul Medical

Str. Moșilor, nr. 33
400609 Cluj-Napoca
Tel/fax: 0264-596086
clujulmedical@umfcluj.ro

Tehnoredactare computerizată

(Desktop publishing)
Anne-Marie Constantin

Coperta
(Cover design)
SC Bavarde SRL

Tipografia
(Printing house)
U.M.F. "Iuliu Hațieganu"
Cluj-Napoca

Editor

Dan L Dumitrașcu

Colectiv de redacție

(Editorial committee)

Mihaela Băciuț

Cristian Bârsu

Simona Clichici

Horațiu Colosi

Ofelia Crișan

Daniela Fodor

Comitet editorial

(Editorial board)

Monica Acalovschi

(Cluj-Napoca)

Andrei Achimaș (Cluj-Napoca)

Doina Azoicăi (Iași)

Radu Badea (Cluj-Napoca)

Grigore Băciuț (Cluj-Napoca)

Gyorgy Benedek (Szeged)

Marius Bojiță (Cluj-Napoca)

Anca Buzoianu (Cluj-Napoca)

Radu Câmpeanu (Cluj-Napoca)

Constantin Ciuce (Cluj-Napoca)

Mihai Coculescu (București)

Sorin Dudea (Cluj-Napoca)

Dorin Farcău (Cluj-Napoca)

Ion Fulga (București)

Jean-Paul Galmiche (Nantes)

Alexandru Georgescu

(Cluj-Napoca)

Liana Gheorghe (București)

Mircea Grigorescu

(Cluj-Napoca)

Anca Grosu (Freiburg)

Nicolae Hâncu (Cluj-Napoca)

Mihai Ionac (Timișoara)

Sorin Leucuța (Cluj-Napoca)

Felicia Loghin (Cluj-Napoca)

Mihai Lucan (Cluj-Napoca)

Traian Mihăescu (Iași)

Petru Mircea (Cluj-Napoca)

Adriana Mureșan (Cluj-Napoca)

Dafin Mureșanu (Cluj-Napoca)

- Clujul

Medical -

Revue of Medicine and Pharmacy

2009 Vol. LXXXII - nr. 1

ISSN 1222-2119

CONTENTS

Editorial 9

General Articles

Cardiovascular Pathology

Prognostic factors of chronic heart failure in the elderly
ANTONIA MACARIE, VALER DONCA, ȘTEFAN VESA,
OLIMPIA GHIDRAI 10

Hepatic dysfunctions in patients with cardiac diseases. "Cardiac liver"
DIANA SUĂTEAN, OLIVIU PASCU 14

Recent developments in the treatment of the
pulmonary arterial hypertension in children
RODICA MANASIA 19

Respiratory Pathology

Chronic obstructive pulmonary disease – a systemic illness?
DOINA TODEA, ANDREEA HERESCU, LOREDANA ROȘCA,
NATALIA NEAGOE 24

Dermatologic Pathology

The pathogenicity of Candida infections: pathogenic factors
and risk factors of infections with Candida species
IOANA COLOSI, CARMEN COSTACHE, MONICA JUNIE 30

Pharmacology

Unwanted effects of pharmacologically manipulating
certain physiological mechanisms
MIRCEA CUCUIANU, IOANA BRUDAȘCĂ 35

Biofilms, target for new chemotherapies?
LAURA SIMON, MONICA JUNIE 41

Dental Medicine

Intraoral digital radiological systems – modern methods of
radiological analysis of the prosthetic field
RADU-ANDREI MOGA 45

- Clujul

Medical -

Revue of Medicine and Pharmacy

2009 Vol. LXXXII - nr. 1

ISSN 1222-2119

Clinical Investigations

Cardiovascular Pathology

Cardiac Peptides During Exercise in Patients with Heart Failure
MARIA ILEA, DUMITRU ZDRENGHEA, GYORGY BODISZ,
NATALIA GIURGEA, LILIANA GHEORGHIU, DUMITRU PREDESCU,
MARIA BEUDEAN, VICTORIA OSSIAN, ELENA GLIGOR,
CRISTINA VLAD, DANA POP, EMIL BOGDAN, RADU ROȘU 51

In hospital mortality of patients with acute myocardial infarction
in Debrecen, between 2001-2003, in correlation with the
clinical signs, risk factors and comorbidities
ZOLTAN VINCZE, CAIUS DUNCEA, BOGLARKA BRUGOS,
DAN RĂDULESCU 55

Failure's reasons in secondary arterial reconstruction
in critical ischaemia. Personal experience
OVIDIU VASILE JIMBOREAN, GINA SURUIANU, ȘERBAN BANCU 61

Respiratory Pathology

Spirometry modifications in allergic and infectious
bronchial hyperresponsiveness
DANA ALEXANDRESCU, ELENA BARBU, ALEXANDRU BĂLESCU,
MILENA MAN, BOGDAN RAȚIU-DUMA 66

Relationship between obstructive sleep apnea syndrome
and metabolic syndrome
DOINA TODEA, CRISTINA BORZAN, BOGDAN PALTINEAN,
LOREDANA ROȘCA, ANDREEA HERESCU 69

Kidney Pathology

Tubulointerstitial nephritis associated to glomerular lesion to child
ANA-MARIA CHINDRIȘ, DAN GHEBAN, MIRCEA NANULESCU 74

Infectious Diseases

Urinary tract infections caused by Klebsiella and other
Enterobacteriaceae with acetoin production of glucose fermentation
CRISTIAN HODĂRNĂU, CECILIA BOBOȘ, DOINA TERC, LUCIA FETICU,
ALINA HODĂRNĂU 79

Genetic Pathology

Cytogenetic aspects of prenatally evidenced Down's syndrome
GEORGE VICTOR POP, MARIELA MILITARU,
TÜNDE KOVACS, FLORIN STAMATIAN 83

Laurențiu Nedelcu (Brașov)
Virgil Păunescu (Timișoara)
Aurel Popa-Wagner
(Greifswald)
Paul J. Porr (Sibiu)
Piero Portincasa (Bari)
Vlaicu Sandor (Cluj-Napoca)
Adrian Săftoiu (Craiova)
Nadia Schmidt (Cluj-Napoca)
Florin Stamatian (Cluj-Napoca)
Luminița Stanciu (Londra)
Alin Șerbănescu (Cluj-Napoca)
Radu Tutuian (Zurich)

Secretar de redacție
(Editorial secretary)

Livia Lupea

Secretar de redacție adjunct
(Deputy editorial secretary)

Dorina Sorcoi

Redacția revistei
Clujul Medical

Str. Moșilor, nr. 33
400609 Cluj-Napoca
Tel/fax: 0264-596086
clujulmedical@umfcluj.ro

Tehnoredactare computerizată

(Desktop publishing)
Anne-Marie Constantin

Coperta
(Cover design)
SC Bavarde SRL

Tipografia
(Printing house)
U.M.F. "Iuliu Hațieganu"
Cluj-Napoca

Editor

Dan L Dumitraşcu

Colectiv de redacție

(Editorial committee)

Mihaela Băciuț

Cristian Bârsu

Simona Clichici

Horațiu Colosi

Ofelia Crișan

Daniela Fodor

Comitet editorial

(Editorial board)

Monica Acalovschi

(Cluj-Napoca)

Andrei Achimaș (Cluj-Napoca)

Doina Azoicăi (Iași)

Radu Badea (Cluj-Napoca)

Grigore Băciuț (Cluj-Napoca)

Gyorgy Benedek (Szeged)

Marius Bojiță (Cluj-Napoca)

Anca Buzoianu (Cluj-Napoca)

Radu Câmpeanu (Cluj-Napoca)

Constantin Ciuce (Cluj-Napoca)

Mihai Coculescu (București)

Sorin Dudea (Cluj-Napoca)

Dorin Farcău (Cluj-Napoca)

Ion Fulga (București)

Jean-Paul Galmiche (Nantes)

Alexandru Georgescu

(Cluj-Napoca)

Liana Gheorghe (București)

Mircea Grigorescu

(Cluj-Napoca)

Anca Grosu (Freiburg)

Nicolae Hâncu (Cluj-Napoca)

Mihai Ionac (Timișoara)

Sorin Leucuța (Cluj-Napoca)

Felicia Loghin (Cluj-Napoca)

Mihai Lucan (Cluj-Napoca)

Traian Mihăescu (Iași)

Petru Mircea (Cluj-Napoca)

Adriana Mureșan (Cluj-Napoca)

Dafin Mureșanu (Cluj-Napoca)

- Clujul

Medical -

Revue of Medicine and Pharmacy

2009 Vol. LXXXII - nr. 1

ISSN 1222-2119

Oncologic Pathology

Molecular regulators of oncogenesis in pancreatic cancer
VIORICA MILEA, NICOLAE MIRON, MIRELA MIRON,
VICTOR CRISTEA 86

MRI in breast tumors diagnosis
ANGELICA CHIOREAN, MAGDA DUMA, SILVIU SFRÂNGEU,
RALUCA ROMAN, SORIN DUDEA, SORANA BOLBOACĂ,
GEORGETA RUSU 91

The phases of psychologic adaptation to the diagnosis of malignity
ANDRADA PÂRVU, LJUBOMIR PETROV 97

In vitro study of cutaneous hemangioma in infants
REMUS N. VEZAN, IOAN PĂRĂIAN, ZACHARIAS ZACHARIOU 101

Evaluation of metastase-related factors in pulmonary disseminated
soft tissue sarcoma
MILENA MAN, PETRU ILIEȘ, DANA ALEXANDRESCU, MONICA POP,
RUXANDRA RÂJNOVEANU, MONICA GORON, CRISTIAN POP,
ELENA BARBU 105

Psychiatric Pathology

T102/C Polymorphism from 5HT-2A gene and the risk of schizophrenia.
Interrelations with the clinical phenotype
LUCIA MARIA PROCOPCIUC, LIANA FODOREANU,
CĂTĂLINA CRIȘAN, ILEANA OLTEANU 109

Epidemiology

Analysis of survival data meta-analysis abstracts using QUOROM
DANIEL-CORNELIU LEUCUȚA, ANDREI ACHIMAȘ-CADARIU 114

Dental Medicine

Assessment of malocclusions` need of treatment
using orthodontic indexes
AMALIA-ANDREEA CHIȘ, MIHAELA CHIȘ, ELVIRA COCÂRLĂ 118

The effects of a new developed formula of dental bleaching gel
on the enamel surface
DIANA DUDEA, SABINA NEAMȚU, ADRIAN FLOREA,
MĂRIOARA MOLDOVAN, MÂNDRA BADEA, LAURA SILAGHI
DUMITRESCU, CODRUȚA NICOLA 123

- Clujul Medical -

Revue of Medicine and Pharmacy

2009 Vol. LXXXII - nr. 1

ISSN 1222-2119

Clinical case

The evolution of the immunity and the viral load
in a case of acute viral hepatitis B occurring in an
immunosuppressed patient treated with lamivudine
IONEL CIUTICĂ, AMANDA RĂDULESCU, VIRGINIA ZANC,

DOINA ȚĂȚULESCU, MIRELA FLONTA 128

Medicine and Pharmacy History

The Influence of the Rate of Nationalities upon the Distribution of
Pharmacies in the Counties of Transylvania in 1936

LASZLO TUKA 132

90 YEARS OF ROMANIAN MEDICAL EDUCATION IN CLUJ

The beginnings of Medicine and Pharmacy Faculty of Cluj. Ist part

FLOREA MARIN 135

Reviews

Feed biology and physiological feed (Fr. A. Schneider,
A. Ardelean, L. Moș)

ION ANGHEL 139

About philosophers' diseases. Cioran (Marta Petreu)

DUMITRU DUMITRAȘCU 140

About the art of correct consumption of alcohol - a little
cultural history of alcohol (Judith Rosta, Manfred V Singer)

DAN DUMITRAȘCU 143

Laurențiu Nedelcu (Brașov)
Virgil Păunescu (Timișoara)
Aurel Popa-Wagner
(Greifswald)
Paul J. Porr (Sibiu)
Piero Portincasa (Bari)
Vlaicu Sandor (Cluj-Napoca)
Adrian Săftoiu (Craiova)
Nadia Schmidt (Cluj-Napoca)
Florin Stamatian (Cluj-Napoca)
Luminița Stanciu (Londra)
Alin Șerbănescu (Cluj-Napoca)
Radu Tutuian (Zurich)

Secretar de redacție
(Editorial secretary)

Livia Lupea

Secretar de redacție adjunct
(Deputy editorial secretary)

Dorina Sorcoi

Redacția revistei
Clujul Medical

Str. Moșilor, nr. 33
400609 Cluj-Napoca
Tel/fax: 0264-596086
clujulmedical@umfcluj.ro

Tehnoredactare computerizată

(Desktop publishing)
Anne-Marie Constantin

Coperta

(Cover design)
SC Bavarde SRL

Tipografia

(Printing house)
U.M.F. "Iuliu Hațieganu"
Cluj-Napoca

Vă rog să observați că începem anul 2009 cu mai multe modificări ale revistei noastre. Odată cu schimbarea colectivului de redacție și a structurii acestuia, s-a decis adoptarea pentru Clujul Medical și a unui alt aspect tipografic. În istoria acestei longevive reviste medicale, au avut loc de mai multe ori schimbări ale prezentării grafice. De data aceasta am optat pentru un format mai adecvat mărimii actualmente recomandate pentru revistele științifice. S-a menținut ritmul trimestrial de apariție, dar sperăm ca în viitor să avem materiale pentru 6 numere pe an.

Printre modificările invizibile cititorului este de menționat trecerea la procesul de referare (*peer-reviewing*) prin internet. Site-ul revistei este în construcție. Conținutul științific oglindește pe mai departe spectrul de preocupări al autorilor, mulți dintre ei fiind doctoranzi în curs de afirmare.

Prin includerea în comitetul de redacție a unor lideri de opinie din țară, din diaspora și din străinătate, facem un prim pas spre internaționalizarea impactului revistei, fără însă a renunța la caracterul de revistă universitară.

Mulțumim predecesorilor noștri, între care Prof. Dr. Nour Olinic și Prof. Dr. Liviu Gozariu pentru standardul ridicat pe care l-au imprimat revistei. De asemenea mulțumim acelor distinși profesori care au încetat de a fi membri ai colectivului de redacție și cărora le suntem îndatorați pentru că în mod amical ne ajută în continuare ca referenți.

Anul 2009 este particular prin aniversarea celor 90 de ani de învățământ medical românesc. Cu acest prilej vom publica în fiecare număr câte un articol de istoria medicinei dedicat începuturilor de la Cluj, mai întâi cu prima parte a articolului redactat de Prof. Dr. Florea Marin, care și-a dedicat viața studierii istoriei vieții medicale clujene.

Dorim să revigorăm revista și să introducem rubrica de scrisori către editor. Dorim să atragem mai multe colaborări din străinătate, preferabil prin cooperare cu autori clujeni. Dorim să nu dezamăgim în tentativa noastră de a ameliora și moderniza revista.

Un lucru să nu uităm: publicația Clujul Medical este a universității noastre, o scriu membrii societății noastre academice și reflectă productivitatea noastră științifică.

DAN L. DUMITRAȘCU

Editor

FACTORI PROGNOSTICI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ LA VÂRSTNICI

ANTONIA MACARIE¹, VALER DONCA¹, ȘTEFAN VESA², OLIMPIA GHIDRAI¹

¹Catedra de Geriatrie-Gerontologie, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

²Doctorand, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

macarieantonia@yahoo.com

Rezumat

În ultimii ani au fost realizate numeroase progrese în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice. Cu toate acestea, mortalitatea rămâne crescută. Evoluția insuficienței cardiace este influențată de numeroși factori, a căror recunoaștere și tratare ar putea ameliora progresia bolii și rata mortalității. Sunt prezentați câțiva factori importanți pentru prognosticul bolii.

Cuvinte cheie: insuficiența cardiacă cronică, vârstnici, prognostic, anemie, boală renală, inflamație, acid uric.

PROGNOSTIC FACTORS OF CHRONIC HEART FAILURE IN THE ELDERLY

Summary

In the last years numerous progresses have been made in diagnosing and treating the chronic heart failure. However the mortality rate remains high. The evolution of the heart failure is influenced by a number of factors, and recognizing and treating these factors may alleviate the progression of the disease and the mortality rate. Some important factors for the prognostic of the disease are presented.

Key words: chronic heart failure, elderly, prognostic, anemia, renal disease, inflammation, uric acid.

Introducere

Insuficiența cardiacă este principala cauză de morbiditate și mortalitate la vârstnici. Prevalența bolii crește odată cu vârsta. În SUA s-au raportat aproximativ 5 milioane de cazuri, cu peste 500.000 de cazuri nou diagnosticate pe an ^[1]. În SUA, 75% din pacienții cu insuficiență cardiacă au peste 65 ani ^[2]. În Europa incidența bolii la vârstnicii peste 65 ani este între 6-10%. Repartiția pe sexe arată că 85% din femeile cu insuficiență cardiacă au peste 65 ani, 78% dintre bărbații care suferă de acest sindrom au peste 65 ani ^[3].

Îmbătrânirea organismului este caracterizată de o reducere gradată a funcționalității organelor, inclusiv modificări majore cardiovasculare. Presiunea sistolică crește, la fel și impedanța fracției de ejeecție a ventriculului stâng, cu apariția hipertrofiei ventriculului stâng și a fibrozei interstițiale. Ventriculul stâng devine mai puțin compliant și este necesară o perioadă mai lungă de relaxare și reumplere în diastolă ^[4,5].

Mortalitatea la vârstnici la 1 an după diagnosticare cu insuficiență cardiacă este cuprinsă, după studii mari

epidemiologice, între 21 și 61% ^[6].

Asocierea anumitor boli sau condiții la vârstnicii cu insuficiență cardiacă determină în mod direct sau indirect un prognostic puțin favorabil al acestor pacienți. De aceea este necesară recunoașterea și evidențierea condițiilor asociate pentru a se încerca îmbunătățirea prognosticului.

Factori prognostici

1. Anemia

Organizația Mondială a Sănătății cuantifică anemia după valorile hemoglobinei, adică sub 13 g/dl la bărbați și 12 g/dl la femeile după menopauză. Un procent ridicat din oamenii peste 65 ani au valori scăzute ale hemoglobinei (peste 3 milioane în SUA). Există 3 cauze generale ale anemiei la vârstnici: pierderile de sânge și deficiențele nutriționale (fier, acid folic, vitamina B₁₂), bolile cronice sau inflamatorii, și cele idiopatice ^[7]. Anemia este prezentă la 25% din pacienții peste 65 ani cu fracție de ejeecție alterată și la 27% din cei cu fracție de ejeecție păstrată. ^[9]

Mecanismele exacte ale apariției anemiei la

vârstnicii cu insuficiență cardiacă nu sunt total cunoscute. Eritropoietina are rol esențial în menținerea valorilor fiziologice ale hemoglobinei. În insuficiența cardiacă există o creștere insuficientă a nivelelor de eritropoietină, posibil datorită reducerii fluxului renal, inhibării directe a măduvei osoase de către citokinele proinflamatorii [10,11,12].

Anemia și insuficiența cardiacă fac parte dintr-un cerc vicios fiziopatologic. Anemia determină hipoxie tisulară, cu vasodilatație periferică și scăderea presiunii sistolice, stimulare adrenergică cu scăderea fluxului renal, ceea ce duce la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și creșterea retenției hidrosaline cu volum plasmatic crescut, supraîncărcarea cordului și insuficiența cardiacă. Pe de altă parte, insuficiența cardiacă poate determina anemie, ceea ce declanșează mecanismele descrise anterior [10].

Studiile recente demonstrează că, la pacienții vârstnici cu insuficiența cardiacă, nivelul hemoglobinei se asociază cu simptomatologia, toleranța la efort. Anemia se corelează, independent de alți factori, cu prognosticul bolii. Între severitatea anemiei și creșterea mortalității există de asemenea o relație de proporționalitate directă [12]. Impactul anemiei asupra numărului spitalizărilor și al deceselor a fost mai mare la vârstnicii cu funcție renală normală, dovedind astfel că este un factor prognostic independent de aceasta [13].

2. Boala renală cronică

Funcția renală suferă un declin lent, dar progresiv, cu vârsta datorat, în principal, reducerii patului renovascular. Cel mai important defect funcțional al rinichiului este reducerea ratei de filtrare glomerulară cu aproximativ 8 ml/minut/decadă [14].

Îmbătrânirea este de asemenea asociată cu o excreție alterată de apă și sodiu, ceea ce duce la supraîncărcare lichidiană, creându-se astfel premisele pentru dezvoltarea insuficienței cardiace [15].

Există mecanisme complexe care definesc relația dintre disfuncția renală, boala cardiacă și activarea hormonală. În stadiile timpurii ale insuficienței cardiace, rata de filtrare glomerulară este menținută în limite normale prin creșterea fracției de filtrare. La pacienții cu stadii avansate ale insuficienței cardiace, rata filtrării glomerulare devine dependentă de fluxul arteriolar aferent, de stimularea hemodinamică determinată de hormoni. Scăderea fluxului renal este mai pronunțată odată cu reducerea debitului cardiac. S-a demonstrat că funcția renală este alterată chiar și la pacienții asimptomatici cu insuficiență cardiacă. Răspunsul renal la scăderea fluxului este activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron cu creșterea retenției de sodiu. Aceasta determină secreție sporită de hormon antidiuretic, ceea ce duce la retenție de apă [3,16]. Ca răspuns la supraîncărcarea lichidiană, crește nivelul plasmatic de peptid natriuretic atrial și de BNP.

Studiile arată că insuficiența renală este un factor independent pentru un prognostic infaust la vârstnicii cu insuficiență cardiacă. Pacienții cu insuficiență renală

prezintă o funcție ventriculară stângă mai sever alterată și au o prevalență mai crescută a comorbidităților [17]. Alte studii au arătat că nivelele crescute ale ureei serice au rol prognostic negativ, chiar în absența unei rate reduse de filtrare glomerulară [18,19].

3. Inflamația

Există legături strânse între insuficiența cardiacă și markerii inflamației. Datorită faptului că inflamația este un factor cunoscut în dezvoltarea aterosclerozei, studiile actuale încearcă să demonstreze rolul de factor prognostic al inflamației în insuficiența cardiacă.

Proteina C reactivă (PCR) are implicații importante fiziopatologice și prognostice la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă. Aceștia au un nivel crescut de PCR și simptomatologie mai severă, direct proporțională cu valorile PCR. S-a dovedit că valorile plasmatice ale PCR sunt independent legate de mortalitate și morbiditate. Nivelele PCR ar putea să crească ca răspuns la procesul ce determină remodelarea ventriculară progresivă. PCR poate activa complementul și stimularea de citokine determinând pierderea de miocite, remodelarea ventriculară și pierderea funcției ventriculare. PCR atenuează, de asemenea, producția de oxid nitric și are un efect direct proinflamator pe celulele endoteliale [20,21,22].

Un studiu european găsește o mortalitate ridicată la pacienții cu insuficiență cardiacă care aveau nivele crescute de PCR. Impactul PCR a fost independent de factorii obișnuiți de prognostic (în special BNP și consumul maxim de oxigen) [23]. O recentă analiză derivată din Cardiovascular Health Study arată legătura dintre inflamație, sindromul metabolic și prognosticul insuficienței cardiace la vârstnici [24].

4. Acidul uric

Acidul uric este un produs al metabolismului nucleotidelor purinice. Se teoretizează că nivelele crescute ale acidului uric la pacienții cu boli cardiovasculare sunt o reacție compensatorie la stresul oxidativ crescut [25,26]. Cu toate acestea, acidul uric crescut a fost demonstrat ca factor de prognostic negativ în bolile cardiovasculare.

Mecanismele prin care acidul uric seric este crescut în insuficiența cardiacă nu sunt foarte bine cunoscute. Acidul uric poate crește când există un volum circulator inadecvat, datorită catabolismului în exces sau a reducerii excreției. Există câțiva factori care contribuie la producția de acid uric în insuficiența cardiacă, inclusiv augmentarea activității xantin oxidazei, intensificarea conversiei xantin dehidrogenazei la xantin oxidază, sau formarea substratului xantin oxidazei prin descompunerea ATP-ului în adenosină și hipoxantină. Xantin oxidaza perturbă activitatea energetică a miocitelor, determinând scăderea rezervelor energetice miocardice. Inhibiția xantin oxidazei cu allopurinol readuce rezervele energetice la normal și scade producția de radicali liberi de oxigen [26,27].

Există numeroase studii care demonstrează asocierea independentă dintre nivelele crescute ale acidului

uric seric și mortalitatea prin evenimente cardiovasculare. Sunt mai puține studiile care au cercetat impactul prognostic al acidului uric asupra pacienților cu insuficiență cardiacă. Nivelele ridicate de acid uric sunt înalt predictiv pentru mortalitatea în insuficiența cardiacă și determinarea acidului uric seric este utilă pentru identificarea pacienților candidați la transplant cardiac [28,29,30]. Deși studiile experimentale sugerează îmbunătățirea funcției endoteliale la pacienții cu insuficiență cardiacă care au primit tratament cu allopurinol, acest efect nu se păstrează și la cei tratați cu alte medicamente menite să reducă nivelele de acid uric [31].

5. Frația de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)

Frația de ejeție ventriculară este un alt factor predictor important pentru insuficiența cardiacă, studiat de mai multe trialuri. Asocierea este mai evidentă când frația scade sub 45%. Riscul crește cu câte 15 procente pentru fiecare reducere cu 5% a frației de ejeție [32,33,34].

6. Diabetul zaharat

Diabetul este un factor de risc cu impact foarte puternic la vârstnicii cu insuficiență cardiacă. Diabetul insulinodependent dublează riscul de deces, iar cel noninsulinodependent îl crește cu 50%. Unele studii au demonstrat că diabeticii care prezintă și insuficiență cardiacă au capacitate redusă de efort și funcție pulmonară alterată [35]. Diabetul este factor predictor independent de etiologia ischemică sau nonischemică a insuficienței cardiace. Diabetul crește prevalența și severitatea insuficienței cardiace, înrăutățește prognosticul acestei boli, în special când coexistă cu boala coronariană. Acest fapt este mai pregnant demonstrat la vârstnici [33,34].

7. Boala coronariană

Este un important factor prognostic al insuficienței cardiace. Există date care atestă că episoadele prelungite de ischemie miocardică duc la alterarea funcției ventriculului stâng și în final la insuficiență cardiacă. Pe de altă parte, s-a demonstrat că fluxul miocardic este scăzut la pacienții cu insuficiență cardiacă [36,37].

8. Afectarea cognitivă

Prezența afectării cognitive la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă înrăutățește prognosticul. Acest fapt este reflectat de o serie de factori: demența însăși este legată de o mortalitate ridicată, independentă de boala cardiacă; pacienții cu demență primesc de obicei un tratament mai puțin agresiv și sunt mai puțin complianți cu planurile complexe de tratament. În stadiile finale ale insuficienței cardiace, afectarea cognitivă se poate datora unui proces mai complex cuprinzând factori ce afectează oxigenarea creierului, inclusiv anemia, fluxul cerebral redus și dispneea [38].

9. Fibrilația atrială

Este cea mai întâlnită tulburare de ritm întâlnită în insuficiența cardiacă. Deși poate apărea la orice vârstă, fibrilația atrială are o frecvență care crește cu vârsta. Insuficiența cardiacă poate cauza fibrilație atrială prin

feedback electromecanic și prin activarea adrenergică, iar fibrilația atrială poate determina insuficiență cardiacă prin creșterea alurii ventriculare. Este demonstrat rolul fibrilației atriale ca factor de risc independent pentru mortalitatea din insuficiența cardiacă [33,39].

10. Hiponatremia

Pe măsură ce insuficiența cardiacă avansează, nivelele de sodiu sangvine scad datorită activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, a eliberării crescute de hormon natriuretic și a uzului de diuretice. Hiponatremia este unul din cei mai puternici predictorii ai mortalității în insuficiența cardiacă la vârstnici, determinând un risc mai mare chiar decât boala coronariană, conform unor studii recente [18,33,39].

11. BNP (brain natriuretic peptide)

Este un hormon eliberat de miocitele ventriculare ca răspuns la inflamație sau la dilatare. Cum insuficiența cardiacă implică atât inflamație cât și dilatare, este imposibil să existe insuficiență cardiacă decompensată fără să apară un nivel de BNP ridicat. Studiile efectuate la pacienții vârstnici au arătat că atât valoarea BNP la internare, cât și cea de la externare, sunt factori de prognostic, independent de sex, creatinina serică sau FEVS [40].

Concluzii

Studierea factorilor de prognostic ai insuficienței cardiace la vârstnici este o sarcină importantă. Medicul trebuie să cunoască factorii asupra cărora poate acționa pentru a îmbunătăți, atunci când acest lucru este posibil, calitatea și durata vieții pacientului, cât și pentru a putea furniza pacientului un prognostic cât mai acurat.

Bibliografie

1. HUNT S.A., ABRAHAM W.T., CHIN M. et al.: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult, *Circulation*, 2005; 112, 154-235.
2. KLIGER C., KING D., MAURER MS.: A Clinical Algorithm to Differentiate Heart Failure With a Normal Ejection Fraction by Pathophysiologic Mechanism, *Am J Geriatr Cardiol*, 2006, 15, 50-57.
3. BRUCKNER I.: Insuficiența cardiacă, în GHERASIM L.: *Medicină internă*, vol II Editura Medicală, București, 2000, 149-200.
4. CHEITLIN M., ZIPES D.: Cardiovascular diseases in the Elderly in BRAUNWALD E., FAUCI A., KASPER D., HAUSER S., LONGO D., JAMESON J.: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th edition, McGraw-Hill Professional, New York, 2001, 1419-1432.
5. SWINNE C.: Heart Failure in EVANS J., FRANKLIN T.: *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*, Oxford University Press, Oxford, 2nd edition, 2000.
6. SIMON T., MARY-KRAUSE M.: Sex Differences in the Prognosis of Congestive Heart Failure, *Circulation*, 2001, 103, 375.
7. GURALNIK J., ERSHLER W., SCHRIER L., PICOZZI V.: Anemia in the Elderly: A Public Health Crisis in Hematology, *Hematology*, 2005, 528 - 532.

8. O'MEARA E., CLAYTON T., MCENTEGART M. et al: Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure, *Circulation*, 2006, 113, 986-994.
9. OKONKO D., ANKER S.: Anemia in Chronic Heart Failure: Pathogenetic Mechanisms, *J Cardiac Failure*, 2004, 10(1), 100-105.
10. ABROMEIT S., KNIES C., SCHMIDT H.B., WERDAN K., RAUCHHAUS M.: Systemic inflammation and anaemia in chronic heart failure: a pathophysiological link? *Eur Heart J*, 2003, 24(Suppl), 487.
11. HORWICH T., FONAROW G. et col: Anemia Is Associated With Worse Symptoms, Greater Impairment in Functional Capacity and a Significant Increase in Mortality in Patients With Advanced Heart Failure, *JACC*, 2002, 39(11), 1780-1786.
12. LINDEMAN R.: Renal Anatomy and Function, in Chapter 97. Aging and the Kidney, Section 12. Kidney and Urinary Tract Disorders, in BEERS M.H., BERKOW R.: *The Merck Manual of Geriatrics*, Ed Merck & Co, New Jersey, 2000, 1099-1100.
13. CULLETON B., MANN S., ZHANG J., TONELLI M., KLARENBAACH S., HEMMELGARN B.: Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults, *Blood*, 2006, 107 (10), 3841-3846.
14. RICH M.: Heart Failure in the Oldest Patients: The Impact of Comorbid Conditions, *Am J Geriatr Cardiol*, 2005, 14(3), 134-141.
15. HILLEGE H., GIBBS A., KAM J.: Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure, *Circulation*, 2000, 102, 203.
16. DRIES D., EXNER D., DOMANSKI M.: The Prognostic Implications of Renal Insufficiency in Asymptomatic and Symptomatic Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction, *JACC*, 2000, 35(3), 681-9.
17. VERMA S. et al: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis, *Circulation*, 2002, 106, 913-919.
18. RICH M., HUYNH B., ROVNER A.: Predicting survival in elderly patients with heart failure, *Cardiology Review*, september 2007.
19. SCHRIER R.W.: Blood Urea Nitrogen and Serum Creatinine: Not Married in Heart Failure, *Circ Heart Fail*, 2008, 1, 2-5.
20. PASCERI V., WILLERSON J.T., YEH E.T.: Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells, *Circulation*, 2000, 102, 2165-2168.
21. INDER S. et al: C-Reactive Protein in Heart Failure: Prognostic Value and the Effect of Valsartan, *Circulation*, 2005, 112, 1428-1434.
22. LAMBLIN N., MOUQUET F. et al.: High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure, *Eur Heart J*, 2005, 26(21), 2245-50.
23. RUGGIERO C. et al.: Uric acid and inflammatory markers, *Eur Heart J*, 2006, 27, 1174-1181.
24. SUZUKI T. Metabolic Syndrome, Inflammation, and the Incident Heart Failure in the Elderly: the Cardiovascular Health Study, *Circ Heart Fail*, September 23, 2008.
25. HARE J., JOHNSON R.: Uric Acid Predicts Clinical Outcomes in Heart Failure : Insights Regarding the Role of Xanthine Oxidase and Uric Acid in Disease Pathophysiology, *Circulation*, 2003, 107, 1951.
26. HILLER R.: Structure and Function of Xanthine Oxidoreductase, *Eur J Inorganic Chemistry*, 2006, 10, 1905-2095.
27. ALDERMAN M., AIYER K.: Uric Acid: Role in Cardiovascular Disease and Effects of Losartan, *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(3), 369-379.
28. ANKER S., DOEHNER W. et al: Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure : Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging, *Circulation*, 2003, 107, 1991.
29. POCOCK S., WANG D. et al: Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure, *Eur Heart J*, 2006, 27(1), 65-75.
30. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), *Eur Heart J*, 2008, 29, 2388-2442.
31. FEIG D., KANG D., JOHNSON R.J.: Uric Acid and Cardiovascular Risk, *NEJM*, 2008, 359(10), 1811-1821.
32. MAZZA A., TIKHONOFF V. et col: Predictors of Congestive Heart Failure Mortality in Elderly People From the General Population, *Int Heart J*, 2005, 46(3), 419-431.
33. VILLACORTA H., MESQUITA E.: Prognostic Factors in Patients with Congestive Heart Failure, *Arq Bras Cardiol*, 1999, 72(3), 343-362.
34. SCHOCKEN D.: Epidemiology and risk factors for heart failure in the elderly, *Clin Geriatr Med*, 2000, 16, 407-18.
35. MACDONALD M. et al: Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure, *Eur Heart J*, 2008, 29, 1224-1240.
36. GO A.S., RAO R.K., DAUTERMAN K.W., MASSIE B.M.: A systematic review of the effects of physician specialty on the treatment of coronary disease and heart failure in the United States, *Am J Med*, 2000, 108, 216-26.
37. ZUCALLA G., PEDONE C., CESARI M., PAHOR M., MARZETTI E. et al: The effect of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure, *Am J Med*, 2003, 115, 97-103.
38. WANG T., LARSON M.: Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality, *Circulation*, 2003, 107, 2920.
39. The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators, Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial, *JAMA*, 2005, 294, 1625-1633.
40. COUNOT M., MOURRE F., CASTEL F., FERRIERES J., DESTRA S.: Optimization of the Use of B-Type Natriuretic Peptide Levels for Risk Stratification at Discharge in Elderly Patients With Decompensated Heart Failure, *American Heart Journal*, 2008, Vol. 155 (6), 986-991.

SUFERINȚA HEPATICĂ LA PACIENȚII CARDIACI “HEPATOPATIA CARDIACĂ”

DIANA SUĂTEAN¹, OLIVIU PASCU²

¹Clinica Medicală I, Cluj-Napoca

²Clinica Medicală III, Cluj-Napoca

dianaghe@yahoo.com

Rezumat

Disfuncțiile hepatice pot să aibă la bază o gamă largă de afecțiuni cardiovasculare.

“Hepatopatia cardiacă” este o entitate care reprezintă totalitatea manifestărilor clinice, biochimice, histologice și hemodinamice care apar ca și consecință a creșterii presiunii venoase sistemice și a scăderii debitului cardiac, având ca rezultat final congestia venoasă, necroza și fibroza hepatică.

Modificările clinice, biochimice, histopatologice pot să varieze considerabil, oscilând între creșteri silențioase ale nivelului seric al transaminazelor și afectări dramatice ale testelor de laborator, necroză severă centrolobulară, icter și deces.

Prognosticul hepatopatiei cardiace depinde în principal de severitatea și răspunsul la tratament al cardiopatiei de bază.

Cuvinte cheie: *hepatopatia congestivă, hepatita ischemică, necroza hepatocitelor zonei 3 centrolobulare, transaminaze serice.*

HEPATIC DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH CARDIAC DISEASES “CARDIAC LIVER”

Summary

A variety of cardiovascular diseases can result in hepatic dysfunction.

Cardiac hepatopathy represents the clinical, biochemical, histopathological and hemodynamical manifestations that appears as consequence of elevated central venous pressure and the decreased cardiac output, the final result being congestion, necrosis and liver fibrosis.

The clinical, biochemical and histopathological presentation can vary considerably, ranging from clinically silent elevations of serum aminotransferase levels to dramatic derangements in laboratory tests, severe centrolobular necrosis, jaundice and death.

Prognosis depends mainly on the severity and response to treatment of the underlying cardiac disease.

Key words: congestive hepatopathy, ischemic hepatitis, necrosis of zone 3 hepatocytes, serum aminotransferase.

Introducere

În istoricul hepatopatiei cardiace sunt consemnate în principal trei date importante: anul 1833 cu prima descriere histologică a “necrozei centrale acute” a ficatului în asocieri cu prezența insuficienței cardiace congestive severe de către KIERNAN; în anul 1951, SHEILA SHERLOCK punea în evidență caracteristicile clinice și biochimice ale pacienților cu insuficiență cardiacă și necroza zonei 3

centrolobulare hepatice; un deceniu mai târziu, KILLIP și PAYNE au descris creșteri masive ale nivelului seric al transaminazelor la pacienții cu șoc cardiac (1).

Hepatopatia cardiacă cuprinde două entități în raport cu mecanismul patogenetic de bază: hepatopatia congestivă – care reprezintă afectarea hepatică din cadrul insuficienței cardiace drepte sau insuficienței cardiace globale și hepatopatia ischemică – care este suferința hepatică din

insuficiența cardiacă stângă sau șoc (2).

Hepatopatia cardiacă poate să apară atât în afecțiunile acute, cât și în afecțiunile cronice ale inimii.

A) Hepatopatia congestivă sau ficatul de stază

Hepatopatia congestivă reprezintă totalitatea manifestărilor hepatice specifice congestiei venoase pasive, care apar frecvent în condițiile existenței insuficienței cardiace drepte sau insuficienței cardiace globale.

Potrivit unui studiu publicat de către Myers, Cerini, Sayegh și colab. în "Hepatology", în anul 2003, la baza **etiologiei** hepatopatiei cardiace stau cardiomiopatiile, valvulopatiile și bolile pericardului cu o distribuție aproximativ egală între grupurile de pacienți cu insuficiență cardiacă acută, cronică și cronică acutizată; în timp ce șocul este predominant la pacienții cu insuficiență cardiacă acută, iar asocierile se întâlnesc frecvent în grupul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică acutizată (3).

În **patogenia** hepatopatiei congestive sunt incriminați în principal 3 factori patogenetici care determină modificările hepatice din cadrul insuficienței cardiace: *scăderea fluxului sangvin hepatic, creșterea presiunii venoase hepatice și scăderea saturației în oxigen a sângelui arterial*. (2)

În cazul creșterii presiunii venoase centrale din cadrul insuficienței cardiace drepte, se constată creșterea presiunii în venele hepatice, care antrenează la rândul ei creșterea presiunii în venulele acinilor hepatici, conducând la *atrofia hepatocitelor din zona 3 centrolobulară* (4). O altă consecință a creșterii presiunii venoase centrale, o reprezintă dilatarea sinusoidelor și lărgirea fenestrațiilor sinusoidale, urmate de exudarea unui lichid bogat în proteine în spațiile Disse și edem perisinusoidal care împiedică difuziunea oxigenului și a altor nutrienți la nivelul hepatocitului (1,4).

Congestia venoasă pasivă însoțită de scăderea fluxului sangvin hepatic determină *fibroza zonei 3 pericentrolobulare* și a spațiilor Disse care alterează difuziunea oxigenului și a nutrienților la nivelul hepatocitelor (2). *Necroza hepatocitară pericentrolobulară* este în principal rezultatul scăderii perfuziei hepatice și nu reprezintă o modificare caracteristică insuficienței cardiace cronice (gradul de necroză pericentrolobulară nu se corelează cu presiunea atriului drept) (5). Cu toate acestea, congestia venoasă pasivă hepatică reprezintă o condiție premergătoare apariției necrozei hepatocitare (2).

Atrofia hepatocitară este rezultatul creșterii presiunii venoase care antrenează aplatizarea placardelor de hepatocite între sinusoidale dilatate, având drept consecință alterarea schimburilor nutritive și metabolice la nivel hepatocitar și creșterea susceptibilității hepatocitelor la hipoxie (1). Scăderea debitului cardiac conduce la creșterea extracției hepatice de oxigen prin mecanisme compensatorii. Depășirea mecanismelor compensatorii în cazul scăderii excesive a debitului cardiac, antrenează

accentuarea hipoxiei zonei 3 centrolobulare și alterarea hepatocitelor.

Macroscopic se constată un ficat mărit de volum, cu margini rotunjite, vene hepatice proeminente care apar îngroșate (6). Pe secțiune se descrie aspectul de ficat "pestriț", "mozaicat" ("nutmeg liver"), cu alternarea de zone steatozice palide care corespund ariilor portale și zone mai închise la culoare care corespund hemoragiei, congestiei și necrozei ariilor centrolobulare (5,6). Prezența nodulilor de regenerare se constată în cazul existenței hiperplaziei nodulare regenerative sau a cirozei cardiace.

Microscopic, modificările histopatologice din cadrul hepatopatiei congestive sunt reprezentate de: *dilatarea venelor centrolobulare și a sinusoidelor zonei 3* prin congestie venoasă pasivă, care determină comprimarea și atrofia hepatocitelor adiacente (2,7). În formele mai grave de insuficiență cardiacă apar *hemoragii și necroze hepatocitare centrolobulare*.

Pot să existe grade diferite de *steatoză și colestază cu trombi biliari* în canalicule la pacienții cu icter intens (care sunt rezultatul fie a concentrațiilor excesive ale bilirubinei, fie prin stagnarea bilei în canaliculii distorsionați de congestia hepatică) (1,5).

În cazul insuficienței cardiace cronice avansate se constată *colapsul rețelei de reticulină* care înconjoară vena centrală și perivenulară care duce la apariția fibrozei. Fibroza poate să avanseze prin formarea de punți de collagen, care se îndreaptă spre regiunile centrolobulare vecine și înconjoară spațiile periportale neafectate, realizând astfel inversarea lobulației întâlnită în ciroza cardiacă (incidența = 0,4-5 %) (1,5).

Tabloul clinic al hepatopatiei congestive este dominat de semnele și simptomele insuficienței cardiace drepte. Potrivit unui studiu publicat de Richman, Delman și colab. în anul 1961, pe un lot de 175 de pacienți cu insuficiență cardiacă acută și insuficiență cardiacă cronică, la 95% dintre pacienți predomină hepatomegalia, cu hepatomegalie la > 5 cm sub rebordul costal, hepatalgie prin distensia capsulei hepatice, icter, ascită, splenomegalie și manifestări specifice insuficienței cardiace drepte reprezentate de edeme periferice și revărsat pleural (8).

Studiile actuale publicate în anul 2003 de către Myers, Cerini, Sayegh și colab., indică o predominanță a hepatomegaliei, urmată de ascită cu o prevalență mai mare în grupul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică, icter și encefalopatie cu apariție mai frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și cronică acutizată în timp ce splenomegalia și alte semne de hipertensiune portală apar mai rar (3).

Biochimic, se constată *hiperbilirubinemie* care este în general ușoară în insuficiența cardiacă cronică, cu valori ale bilirubinei care nu depășesc 3 mg/dl, cu predominanță fracției neconjugate. Cu toate acestea, creșterile ușoare ale bilirubinei se înregistrează la aproximativ 25-75% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. În cazul

insuficienței cardiace drepte acute pot să apară valori crescute ale bilirubinei serice, datorate în special disfuncției hepatocelulare. Nivelul seric al bilirubinei scade rapid în urma compensării cardiace, revenind la valori normale după 3-7 zile (9).

Transaminazele serice în insuficiența cardiacă cronică fără decompensare sunt crescute la 5-30% dintre pacienți, iar valorile lor nu depășesc de 2-3 ori valoarea normală. Creșteri marcate ale transaminazelor (>10 ori valoarea normală) se înregistrează în insuficiența cardiacă acută, în special în situațiile în care insuficiența cardiacă este complicată cu hipotensiune arterială sau șoc și pot să mimeze o hepatită acută (8,9). Nivelurile crescute ale ASAT, datorate insuficienței cardiace, pot să revină la normal în interval de câteva zile de la ameliorarea funcției cardiace, în timp ce valorile crescute ale ASAT în caz de hepatită virală sau hepatită toxică medicamentoasă sunt independente de îmbunătățirea funcției cardiace.

Fosfataza alcalină înregistrează creșteri ușoare care nu depășesc de obicei de 2 ori valoarea normală și apar la aproximativ 10% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (1). În cazul în care insuficiența cardiacă se asociază cu hiperplazie nodulară regenerativă, pot să apară creșteri masive ale fosfatazei alcaline (9).

Albumina serică: nivelul albuminei este scăzut la 30-50% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (niveluri mai scăzute fiind întâlnite la pacienții cu ascită și edeme) (9). Valorile scăzute ale albuminei se datorează scăderii proteosintezei hepatice și efectului de diluție prin retenție lichidiană. Gradul hipoalbuminemiei nu se corelează cu durata existenței insuficienței cardiace sau cu extinderea leziunilor hepatice (1).

Creșteri ale *timpului de protrombină* apar la 80% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. În cazul insuficienței cardiace congestive acute, timpul de protrombină crește rapid la valori mai mari decât de 2 ori limita superioară a normalului, nefiind responsiv la administrarea de vitamină K, dar revine la normal după 2-3 săptămâni de tratament eficient al insuficienței cardiace (8,9).

Alterarea funcției renale cu *creșteri ale ureei și creatininei* se înregistrează la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică acutizată, la care se asociază și insuficiență renală acută sau la pacienții care urmează tratament cu IECA (2).

Hipoglicemia a fost descrisă la nou-născuții cu hipoplazia inimii drepte sau la adulții cu ciroză și insuficiență hepatică severă. Foarte rar pot să apară creșterea nivelului seric al *antigenului carcinoembrionar (CEA)*, cu revenirea la normal în urma stabilizării afecțiunii cardiace (1).

Tratamentul hepatopatiei congestive se adresează cu predilecție afecțiunii cardiace de bază.

Congestia hepatică, ascita și icterul răspund la terapia cu *diuretice*. În cazul unui debit cardiac scăzut,

excesul de diuretice afectează și mai mult perfuzia hepatică, accentuând necroza zonei 3 centrolobulare (10). Se impune prudență în administrarea unor medicamente (Warfarina, Lidocaina), a căror metabolizare intrahepatică este interferată de congestia hepatică (2).

B) Hepatita ischemică

Termenul de "hepatită ischemică" se referă la afectarea hepatică care rezultă din hipoperfuzia acută a ficatului având drept consecință creșteri masive ale transaminazelor serice. Termenii de "*ficat de șoc*", "*hepatită hipoxică*", "*infarct hepatic acut*" sunt utilizați pentru descrierea caracteristicilor clinice, biochimice și histopatologice ale diferitelor cazuri de hepatită ischemică (11).

Modificările clinice, biochimice și histologice din cadrul hepatitei ischemice se suprapun celor din hepatopatia congestivă, scăderea debitului cardiac fiind principalul component al ambelor entități. Majoritatea cazurilor de hepatită ischemică survin pe fondul unei afecțiuni cardiace care se însoțește de congestie venoasă pasivă (1).

Pe baza diferitelor studii prospective realizate în unitățile coronariene, se înregistrează o incidență a hepatitei ischemice care variază între 0,9-2,6% (12).

Hepatita ischemică apare cu predilecție la persoanele în vârstă (media este de 70-77 de ani). Există cazuri rare de hepatită ischemică la copiii cu cardiopatii congenitale (13).

Din punct de vedere **etiologic**, Ellenberg și Osserman ("American Journal of Medicine" - 1951) afirmă faptul potrivit căruia hepatita ischemică datorată hipotensiunii sau șocului apare cel mai frecvent în insuficiența ventriculară stângă moderată/severă asociată infarctului miocardic acut, aritmiilor cardiace, valvulopatiilor decompensate, cardiomiopatiilor, tamponadei cardiace. Există și alte cauze generatoare de șoc non-cardiogen: traumatismele, hemoragia, deshidratarea, arsurile, sepsa, peritonita, embolismul pulmonar. (14)

Potrivit unui studiu publicat de Birrer, Takuda, Takara ("Internal Medicine" - 2007), în etiologia hepatitei ischemice sunt incriminate (15): insuficiența cardiacă congestivă (47,2%), insuficiența cardiacă acută (11,3%), cardiomiopatia ischemică (53,1%), valvulopatiile (78,7%), hipertensiunea arterială (27,2), aritmiile cardiace (25,2%), infarctul miocardic acut (27%), șocul (45,7%), sepsis (16,1%), insuficiența respiratorie (13,9%), traumele (2,7%), hipertermia (1,6%), embolia pulmonară (1,9%), tamponada cardiacă (0,9%).

Factorul determinant în **patogeneza** hepatitei ischemice este reprezentat de *scăderea fluxului sangvin hepatic*, care este dependent de debitul cardiac (patul arterial hepatic primește aproximativ 25% din debitul cardiac). În cazul scăderii debitului hepatic sangvin, consecutiv scăderii debitului cardiac, ficatul își poate menține oxigenarea normală prin creșterea extracției

de oxigen din sânge (16). Acest mecanism este adecvat pentru menținerea oxigenării hepatocitelor din zonele 1 și 2 periferice, în timp ce zona 3 centrolobulară care este mai predispusă hipoxiei, primește sânge cu un conținut mai sărac în oxigen, rezultând astfel leziuni ischemice locale hepatocitare.

În cazul șocului cardiogen, fluxul sangvin hepatic scade la mai puțin de 1/3 din normal datorită creșterii marcate a rezistenței vasculare splanhnice hepatice și preportale. Vasoconstricție splanhnică și mezenterică se produce și în absența șocului prin activarea angiotensinei II. Astfel sistemul renină-angiotensină joacă un rol important în patogeniza lezării hepatice din cadrul hepatitei ischemice (2).

Ischemia urmată de reperfuzia țesutului conduce la generarea de radicali liberi superoxid și de alți mediatori care induc răspuns neutrofilic și afectare tisulară hepatică.

Studii recente sugerează faptul potrivit căruia hipoxemia arterială reprezintă cauza majoră a hepatitei ischemice la pacienții cu insuficiență respiratorie cronică sau sindrom de apnee obstructivă în somn, la care există și congestie venoasă pasivă secundară creșterii presiunii la nivelul atriului drept (17). Corectarea ischemiei hepatice este urmată de regenerare hepatocitară și restaurarea arhitecturii normale a ficatului.

Examinarea histopatologică a ficatului evidențiază *necroza zonei 3 centrolobulare cu congestie marcată a venei centrale și sinusoid dilatate* (18).

Șocul având o durată de mai puțin de 24 de ore, determină foarte rar necroză centrolobulară în ciuda creșterii dramatice ale transaminazelor serice (18).

Alte modificări histologice sunt reprezentate de *hemoragii* cu extravazarea hematiilor și *ruperea sinusoidelor*.

La nivel centrolobular se poate observa colorarea eozinofilică a ariilor afectate, infiltrat inflamator cu PMN, distrugerea arhitecturii normale a ficatului, stază biliară la periferia ariilor necrotice. Rețeaua de reticulină este păstrată intactă (18).

Din punct de vedere al **tabloului clinic**, hepatita ischemică este diagnosticată ca fiind un episod de hipotensiune asociată cu creșterea rapidă și dramatică a transaminazelor serice în primele 24-48 de ore (18). Afecțiunea este subdiagnosticată datorită faptului că la pacienții cu hepatită ischemică tabloul clinic este dominat de simptomatologia afecțiunii cardiovasculare care a determinat hipoperfuzia hepatică.

Foarte rar hepatita ischemică poate să mimeze tabloul clinic al unei hepatite acute manifestate prin: grețuri, vărsături, anorexie, icter, durere în hipocondrul drept (11).

La pacienții la care ficatul a fost în prealabil afectat de insuficiența cardiacă cronică congestivă sau insuficiență circulatorie acută, poate să apară tabloul clinic al unei insuficiențe hepatice fulminante care evoluează cu encefalopatie și comă la aproximativ 2-3 zile de la

insuficiența circulatorie. La 25-59% din cazuri este prezentă hepatomegalia, icterul, coagulopatia (19).

Utilizarea **testelor biochimice** este pe deplin responsabilă de recunoașterea hepatitei ischemice ca entitate clinică.

Transaminazele serice – în mod caracteristic hepatita ischemică se traduce prin creșterea rapidă și dramatică a nivelului seric al transaminazelor. Valorile maxime ale transaminazelor sunt de 100-250 ori valoarea normală (18). Peak-ul activității enzimatică se înregistrează la 1-3 zile de afectare hemodinamică (20). Nivelul seric normal se poate atinge în 7-10 zile în cazul corectării modificărilor hemodinamice (13,18). Există situații de creșteri moderate ale transaminazelor (valori < 500U/l) și cazuri în care se observă creșteri marcate ale acestora (valori > 3000U/l). Nivelurile crescute ale ASAT datorate insuficienței cardiace sau șocului circulator revin la normal în câteva zile după ameliorarea circulatorie.

Lacticodehidrogenaza (LDH) urmează un curs asemănător cu cel al transaminazelor (9). Peak-ul activității serice se înregistrează înaintea celui al transaminazelor. Prezintă creșteri explozive care depășesc de 30 de ori valoarea normală, ceea ce permite diagnosticul diferențial al hepatitei ischemice cu hepatita virală unde se înregistrează doar creșteri moderate ale LDH-ului.

Bilirubina – nivelul seric al bilirubinei depășește foarte rar de 4 ori valoarea normală. Creșterile bilirubinei se înregistrează după declinul nivelului transaminazelor. (1).

Fosfataza alcalină, Gama GT – nivelul seric depășește uneori de 2 ori valoarea normală. Biopsiile hepatice nu evidențiază modificări histopatologice specifice colestazei (16).

Creșteri ale *ureei și creatininei* se înregistrează în cazul în care hepatita ischemică este acompaniată de hipoperfuzie renală care generează necroză tubulară renală acută și insuficiență renală acută (1,20,21).

Tempul de protrombină prezintă creșteri ușoare la aproximativ 80% dintre pacienți, dar nu depășește 2-3 secunde.

Pacienții nu răspund la administrarea de vitamină K, dar sunt sensibili la Warfarină. Tratamentul corect conduce la normalizarea timpului de protrombină în câteva săptămâni (19).

Evoluția hepatitei ischemice este autolimitantă, severitatea leziunilor hepatice se corelează cu durata și extinderea afectării hemodinamice. Nivelul transaminazelor serice revine la normal în 7-10 zile de la corectarea hemodinamică. În general ficatul se regenerează și își recuperează funcția normală (1).

Decesul poate să survină prin insuficiență hepatică fulminantă la aproximativ 50% dintre pacienții cu hepatită ischemică și insuficiență cardiacă congestivă prin scăderea rezervei cardiace (2). Insuficiența hepatică fulminantă poate să apară la pacienții cu hepatită ischemică însoțită

de ciroză hepatică preexistentă cu sângerare din varice esofagiene sau sepsis.

Hepatita ischemică acompaniată de ciroză este asociată cu o mortalitate extrem de ridicată (60-100% din cazuri) datorită scăderii perfuziei hepatice din cadrul cirozei prin șunturi intra și extra-hepatice porto-sistemice și datorită rezervei hepatice limitate (22).

Principalele **obiective ale tratamentului** sunt: creșterea debitului cardiac și rezolvarea instabilității hemodinamice care a determinat hepatita ischemică (1,2).

În cazul pacienților cu hepatită ischemică și insuficiență cardiacă congestivă se impune prudență în administrarea diureticelor în exces, care pot agrava hipovolemia.

Orice pacient cu instabilitate hemodinamică severă care poate cauza hepatită ischemică necesită monitorizarea altor semne de hipoperfuzie organică generatoare de insuficiență renală acută și encefalopatie.

Nu există terapie specifică pentru hepatita ischemică. Administrarea intravenoasă de dopamină în doze cardiace sau renale, poate să conducă la creșterea debitului sangvin hepatic prin creșterea debitului cardiac sau prin vasodilatația dopaminergică a patului vascular mezenteric. În același timp, creșterea debitului cardiac cu dobutamină, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, hidralazină sau nitroprusiat de Na poate să conducă la creșterea fluxului sangvin hepatic (1).

Decizia, în cazul alegerii aminelor presoare pentru tratamentul hepatitei ischemice, va fi dictată de instabilitatea hemodinamică și nu de prezența ischemiei hepatice. Administrarea vitaminelor C, E, a glutatationului și allopurinolului se face cu scopul de a limita generarea speciilor reactive ale oxigenului (2). Inhibitorii metaboliților acidului arahidonic, produși și eliberați la nivelul diferitelor organe în timpul reperfuziei hepatice, sunt uneori utilizați.

În concluzie, lucrarea de față își propune reactualizarea conceptului de "hepatopatie cardiacă" și a formelor sale de manifestare - hepatopatia congestivă și hepatita ischemică, prezente în cadrul afectării hepatice întâlnită la pacienții cu suferință cardiacă.

Bibliografie

1. GIALLOURAKIS CC, ROSENBERG PM, FRIEDMAN LS- The liver in heart failure. *Clin Liver Dis*, 2002; 6(4):947-967.
2. GRIGORESCU M - *Tratat de hepatologie*. Ficatul în bolile cardiovasculare. Editura Medicală Națională. 2004; 947-956.
3. MYERS RP, CERINI R, SAYEGH R, MOREAU R, DEGOTT C, LEBREC D, LEE SS - Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic and histologic characteristics and correlations. *Hepatology* 2003; 37(2): 393-400.

4. DUNN GD, HAYES P, BREEN KJ, SCHENKER S - The liver in congestive heart failure: a review. *Am. J. Med.* 1973; 265:174-189.
5. SHERLOCK S - The liver in heart failure. Relation of anatomical functional and circulatory changes. *Br Heart J.* 1957; 13: 273-293.
6. BULIGESCU L - *Tratat de hepatogastroenterologie*. Ficatul cardiac. Ed Medicală Amaltea. 1999. vol II; 607-612.
7. ARCIDI JR, MOORE GW, HUTCHINS GM - Hepatic morphology in cardiac dysfunction. A clinicopathology study of 1000 subjects at autopsy. *Am J Pathol.* 1981; 104: 159-166.
8. RICHMAN SM, DELMAN A, GROB D - Alterations in indices of liver function in congestive heart failure with particular reference to serum enzymes. *Am. J. Med.* 1961; 30:211-225.
9. WONG F, GREENBLOOM S, BLENDIS L - The liver in heart failure. *Handbook of Liver Disease*. 4Ed Edinburg. 1998:277-290.
10. KUBO SH, WALTER BA, JOHN DHA, CLARK M, CODY RJ. Liver function abnormalities in chronic heart failure. *Arch Intern Med.* 1987; 147:1227-1230.
11. BYNUM TE, BOITNOTT JK, MADDREY WC - Ischemic hepatitis. *Dig Dis Sci* 1979; 24 (2): 129-135.
12. ELLEN C EBERT - Hypoxic liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(9): 1232-1236.
13. HENRION J, LUWAERT R, COLIN L, SCHMITZ A, SCHAPIRA Hepatite hypoxique. Etude prospective, clinique et hemodynamique de 45 episodes. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14(11):836-841.
14. ELLENBERG M, OSSERMAN KE - The role of shock in production of central liver cell necrosis. *Am. J. Med.* 1951. 11: 170-189.
15. BIRRER R, TAKUDA Y, TAKARA T - Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med.*, 2007; 46(14): 1063-1070.
16. CHALASANI NAGA, CUMMINGS OW - The liver in systemic illness. *Hepatology: a text-book of liver disease*. 4 th Ed. Philadelphia 2002: 1561-1565.
17. HENRION J, COLIN L, SCHAPIRA M, HELLER FR - Hypoxic hepatitis caused by severe hypoxemia from obstructive sleep apnea. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24(4), 245-249.
18. GITLIN N - *The Liver and Systemic Disease*. Cardiac disease and the liver. Edinburg 1997.1:10.
19. GOLUBOVIC G, TOMASEVIC R, JANEVA A - Liver and biliary tract. Acute ischaemic hepatitis caused by progressive dissecting aortic aneurysm. *Arch Gastroenterohepatol* 2001; 20:(1-2).
20. GITLIN N, SERIO KM - Ischemic hepatitis: widening horizons. *Am J Gastroenterol.* 1993 May; 88(5) :788.
21. SEETO RK, FENN B, ROCKEY DC - Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000; 109(2); 109-113.
22. HENRION J, COLIN L, SCHMITZ M, SCHAPIRA M, HELLER FR - Ischemic hepatitis in cirrhosis: rare but lethal. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16:35-39.

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE PULMONARE LA COPIL

RODICA MANASIA

Clinica Pediatrie I "Axente Iancu"
UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
<rodi_manasia@yahoo.com>

Rezumat

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) contribuie semnificativ la morbiditatea și mortalitatea diverselor boli cardiopulmonare la copil.

Progresele înregistrate în ultimii ani în cunoașterea mecanismelor fiziopatologice au permis introducerea de noi medicamente în tratamentul HTAP la copil, care au fost inițial studiate la adult și care au îmbunătățit prognosticul. Astfel, noile vasodilatatoare arteriale: epoprostenol (prostaciclina), antagoniștii endotelinei (bosentan), alte vasodilatatoare (sildenafil, oxid nitric inhalat - NO, inhibitorii de elastază) sau combinațiile medicamentoase, au determinat ca tratamentele convenționale: transplantul cardiac, inhibitorii calcici, să devină tratamente de ultimă intenție.

Cuvinte cheie: hipertensiunea arterială pulmonară, medicamente noi, copil.

RECENT DEVELOPMENTS IN THE TREATMENT OF THE PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN

Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) significantly contributes to the morbidity and mortality of the various cardiopulmonary diseases in children. The progress recorded over the past years in the knowledge of the physiopathological mechanisms has allowed for the introduction of new medications in the treatment of the PAH in children, medication which was initially studied on adults and which has improved the prognostic. Thus, the new arterial vasodilators: epoprostenol (Prostacycline), the antagonists of endoteline (Bosentan), other vasodilators (Sildenafil, NO inhalat, Elastasis inhibitors) or the combinations of medication have caused the conventional treatments such as cardiac transplantation, calcium channel blockers to become last resource treatments.

Key words: pulmonary arterial hypertension, new medication, child.

Introducere

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP), identificată pentru prima dată în 1891 de Dr. Ernst Von Romberg, este o boală progresivă, caracterizată prin creșterea presiunilor și rezistențelor arteriale pulmonare, ce determină disfuncție ventriculară dreaptă și, în general, deces. Aceasta se poate prezenta acut sau subacut în cadrul bolilor respiratorii hipoxemiante, sau după chirurgie cardiacă cu circulație extracorporeală.

Noile achiziții terapeutice în tratamentul HTAP la copil au ca scop ameliorarea simptomelor și a confortului vieții, dar și viitorul acestor pacienți.

Definiție

După recomandările OMS, diagnosticul HTAP se bazează pe creșterea presiunii arteriale medii în artera pulmonară peste 25 mmHg în repaus, și peste 30 mmHg, la efort. Această definiție nu este ideală pentru copilul de vârstă mică, la care este valabil alt criteriu: o presiune arterială pulmonară superioară jumătății presiunii arteriale sistemice (1).

Etiologie

Etiologia HTAP este diversă. Noua clasificare diagnostică stabilită la Congresul Mondial al HTAP de la Veneția (2003) se bazează pe criterii clinice și include

diversele cauze de HTAP, redate în tabelul 1 (2,3).

Tabelul 1. Clasificarea clinică a HTAP – Veneția 2003.

1. HTAP: a. – idiopatică b. – familială c. – asociată cu: - boli ale țesutului conjunctiv - șunturi congenitale și sistemo-pulmonare - HT portală - infecția HIV - medicamente și toxice - altele (distiroidii, boala Gaucher, hemoglobinopatii, sindroame mielo-proliferative) d. – asociată cu modificări semnificative capilare sau venoase: - boală pulmonară veno-ocluzivă - hemangiomatoza capilară pulmonară e. – HTAP persistentă a nou-născutului
2. HTAP asociată cu bolile cordului stâng: a. boli ale atriului sau ventriculului stâng b. valvulopatie stângă
3. HTAP asociată cu bolile pulmonare și/sau hipoxia: a. boală pulmonară cronică obstructivă b. boală interstițială pulmonară c. tulburări respiratorii în timpul somnului d. hipoventilație alveolară e. expunere cronică la altitudini mari f. anomalii de dezvoltare
4. HTAP datorată trombozei și/sau emboliei cronice: a. obstrucția tromboembolică a arterelor pulmonare proximale b. obstrucția tromboembolică a arterelor pulmonare distale c. embolism pulmonar non-trombotic (tumori, paraziți, materiale străine)
5. Diverse: sarcoidoza, histiocitoza X, limfangiomatoza, compresiunea venelor pulmonare (adenopatii, tumori, mediastinită fibrozantă)

La copil, etiologiile mai frecvente sunt:

- HTAP asociată cu cardiopatii congenitale sau dobândite;
- HTAP persistentă a nou-născutului;
- HTAP idiopatică sau familială;
- HTAP asociată cu boli pulmonare cronice.

Importantă este și clasificarea funcțională OMS-NYHA a HTAP, mai ales pentru orientarea terapeutică, în cele IV clase (tabelul 2).

Tabelul 2. Clasificarea funcțională OMS-NYHA.

Clasa	Descriere
I	Pacient cu HTAP, dar fără limitarea activității fizice, care nu provoacă dispnee, dureri toracice sau sincopă.
II	Pacient cu HTAP și cu limitarea ușoară a activității fizice care provoacă dispnee, dureri toracice sau sincopă.
III	Pacient cu limitarea marcată a activității fizice. Chiar și o activitate ușoară determină dispnee, fatigabilitate sau sincopă.
IV	Pacient cu HTAP și cu incapacitate de a efectua orice efort, cu manifestări de insuficiență cardiacă dreaptă, cu dispnee sau fatigabilitate și în repaus.

Patogeneza hipertensiunii arteriale pulmonare

Noile medicamente folosite în tratamentul HTAP se bazează pe progresele majore din ultimii ani privind înțelegerea mecanismelor fiziopatologice care conduc la

boala vasculară pulmonară. Precizăm însă, că deși multe din aceste mecanisme au fost identificate, interacțiunile exacte între ele în ceea ce privește inițierea și progresia proceselor patologice nu sunt bine cunoscute.

Posibilele mecanisme patogenetice sunt redate în figura 1.

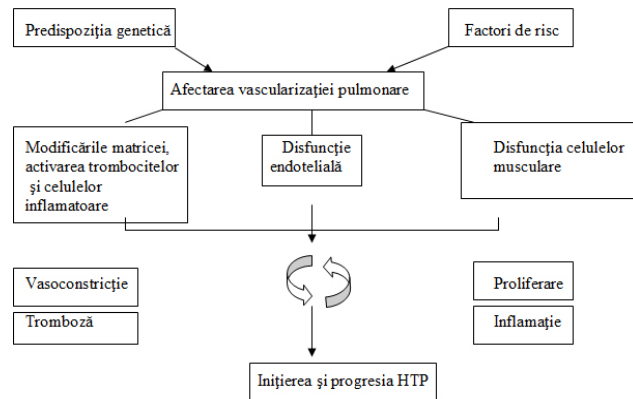


Fig.1 HTAP: Posibilele mecanisme patogenetice.

Actual, este aproape sigur că una din principalele anomalii este **disfuncția endotelială** care se însoțește de o diminuare a producției de substanțe vasodilatatoare – antiproliferative, ca aceea a monooxidului de azot (NO) sau a prostaciclina și de o creștere a producției de vasoconstrictoare – proliferatoare, ca aceea de endotelină și tromboxan.

Aceste descoperiri au permis introducerea de noi medicamente și au schimbat prognosticul bolii. Rezultatele studiilor randomizate și controlate efectuate la adult pot fi extinse și în practica pediatrică care nu a beneficiat până acum de studii similare. Rezultatele preliminare însă, prevestesc eficiența acestor terapii și la copil (4,5,6,7).

Tratamentul HTAP

Înainte de a iniția tratamentul HTAP este esențial de a practica cateterismul cardiac pentru aprecieri hemodinamice complete și confirmarea HTAP, pe de o parte și practicarea unui test de vasoreactivitate pulmonară, pe de altă parte. Acest test se face cu ajutorul NO inhalat, prostaciclina sau adenzina i.v. Se consideră că patul vascular pulmonar este reactiv când, în timpul administrării acestor substanțe, presiunile pulmonare diminuează cu cel puțin 40 mmHg în prezența unui debit cardiac normal.

Tratamentul HTAP include: măsuri generale și tratamentul farmacologic.

Măsurile generale se referă la:

- **activitatea fizică** – să nu determine simptome, mai ales potențial periculoase ca: dispneea severă, sincopa sau durerea toracică. Activitatea fizică trebuie menținută la un nivel asimptomatic pentru a menține condiționarea adecvată a musculaturii scheletice. Activitatea fizică după mese și la temperaturi extreme trebuie evitată.

- **călătoriile și altitudinea** implică evitarea călătoriei în zone cu altitudine ridicată și a zborului cu avionul deoarece hipoxia poate să agraveze vasoconstricția pulmonară.

- **prevenirea infecțiilor**, deoarece pacienții cu HTAP au susceptibilitate crescută la infecții pulmonare care constituie cauză de deces în 7% din cazuri. Acestea trebuie prompt diagnosticate și tratate. Se recomandă vaccinarea antigripală și antipneumococică. Orice febră persistentă la pacienții tratați cu epoprostenol în perfuzie continuă cu cateter intravenos trebuie să ridice suspiciunea unei infecții la nivelul cateterului.

- **sarcina** să fie evitată sau întreruptă la pacientele cu cardiopatii congenitale cianogene, cu HTAP sau sindrom Eisenmenger. Terapia contraceptivă să se facă cu preparate hormonale cu nivel scăzut de estrogeni și tratament concomitent cu anticoagulante orale.

- **nivelul hemoglobinei**. Pacienții cu HTAP sunt foarte sensibili la scăderea nivelului hemoglobinei. De aceea se impune tratamentul anemiei. Pe de altă parte, pacienții cu cardiopatii congenitale cianogene tind să dezvolte eritrocitoză, însoțită de creșterea nivelului hematocritului. În aceste circumstanțe, sunt indicate flebotomiile dacă hematocritul este peste 65% pentru a diminua efectele hipervâscozității.

- **medicații concomitente**. Este indicat să se evite medicamentele care interferează cu medicația anticoagulantă sau care cresc riscul sângerărilor gastro-intestinale.

- **chirurgia de elecție**. Riscul chirurgical este crescut la cei cu HTAP la care se preferă anestezia epidurală care este mai bine tolerată ca și cea generală. Tratamentul anticoagulant se întrerupe pentru o perioadă scurtă. Profilaxia tromboflebitei venoase profunde se va efectua obligatoriu.

- **asistența psihologică** acordată de expertul în domeniul HTAP împreună cu psihologul sau psihiatrul și familia este importantă pentru prevenirea anxietății sau depresiei care pot afecta profund calitatea vieții acestor pacienți (1,8,9,10,11).

În prezent, tratamentul propriu-zis al HTAP se referă la:

I. Tratamente convenționale:

1. Transplantul pulmonar;
2. Inhibitorii calcici;
3. Tratamente adjuvante.

II. Noile tratamente vasodilatatoare:

1. Epoprostenol (prostaciclina, Flolan®);
2. Analogi de prostaciclina (iloprost - Ventavis®, beraprost, treprostinil);
3. Antagoniștii receptorilor de endotelina (Bosentan, Tracleer®);
4. Alte vasodilatatoare în curs de evaluare la copil (NO inhalat, sildenafil - Viagra®, inhibitorii de elastază).

III. Combinații medicamentoase și tratamente invazive

IV. Sinteza orientărilor terapeutice în HTAP la copil.

I. TRATAMENTELE CONVENȚIONALE

I. 1. Trasplantul pulmonar

În prezent este tratamentul de ultimă intenție, când toate celelalte metode terapeutice au eșuat. Aceasta, mai ales din două motive: penuria de donori, ceea ce înseamnă un timp lung de așteptare și probabilitatea de supraviețuire de doar 40% la 5 ani; cu apariția unei bronșiolite obliterante la majoritatea cazurilor (12,13).

I. 2. Inhibitorii calcici

Inhibitorii calcici (nifedipină, diltiazem) au reprezentat tratamentul vasodilatator de referință în HTAP, 42% din copii răspunzând pozitiv. Dar, răspunsul pozitiv se menține în timp doar la jumătate din pacienții tratați, iar efectele secundare: grețuri, vărsături, cefalee, vertij, sunt responsabile de întreruperea tratamentului. Copii cu presiune în atriul drept și rezistențe pulmonare crescute, sunt mai sensibili la efectele inotrope negative și hipotensoare ale inhibitorilor calcici (14, 15,16).

Alte medicamente vasodilatatoare administrate la copil sunt: captopril, hidralazina (14).

I. 3. Tratamente adjuvante

Sunt destinate, mai ales, prevenirii sau tratării complicațiilor HTAP. Acestea sunt: anticoagulante orale (antivitamina K) pentru boala tromboembolică; digitalo-diuretice în insuficiența cardiacă dreaptă; oxigenoterapia la cei cu hipoxie (14).

II. NOILE TRATAMENTE VASODILATATOARE

II. 1. Epoprostenolul (Prostaciclina, Flolan®) a devenit tratamentul de referință al HTAP atât la adult cât și la copil. Este o prostaciclina administrată în perfuzie intravenoasă continuă. Durata de înjumătățire este scurtă: 3-5 minute. Doza este de 2-4 ng/kg/min, cu creștere progresivă în cursul primelor săptămâni de tratament până la 10-40-70 ng/kg/min. Tratamentul este eficient dar grevat de efecte secundare ce țin fie de medicament (erupții cutanate, dureri dentare, cefalee, diaree, artralгии), fie de cateterul venos central (infecții, tromboze, disfuncții ale pompei) (17,18).

II. 2. Analogi de prostaciclina

Din aceeași familie cu epoprostenolul sunt alte trei substanțe studiate la adult: **Iloprost** (Ventavis®), analog de prostaciclina, administrat în inhalații; **Beraprost** (analog oral de prostaciclina) și **treprostinil** administrat în perfuzie subcutană, continuă. Aceste preparate sunt puțin folosite la copil deoarece nu se cunosc studii controlate, sunt dificil de administrat și nu se cunosc dozele la copil (19,20,21,22).

II. 3. Antagoniștii receptorilor de endotelina

Endotelina-1 este un vasoconstrictor puternic și agent mitogen al celulei musculare netede crescută în plasma și plămânul celor cu HTAP. **Bosentan** (Tracleer®)

este un blocant al receptorilor de endotelină, antagonist al receptorilor A și B folosit cu bune rezultate la adult și care deschide perspective și la copil datorită administrării sale pe cale orală. Un studiu publicat la copil, de evaluare a dozelor la pacienții cu greutatea mai mare de 10 kg, a arătat efecte pozitive, fapt confirmat și în mai multe studii retrospective (23,24).

Posologia inițială:

10-20 kg: 31,25 mg/kg/zi, per os;

20-40 kg: 62,5 mg/kg/zi, per os;

> 40 kg: 125 mg/kg/zi, per os.

Tratamentul se va face sub controlul periodic al transaminazelor, având potențial toxic hepatic la 5-10% din pacienți.

Alți antagoniști ai receptorilor A și B: **ambrisentan** și **sitaxsentan**, sunt în curs de evaluare (25,26,27).

II. 4. ALTE VASODILATATOARE

Monoxidul de azot (NO) inhalat este un vasodilatator pulmonar util în evaluarea reactivității pulmonare care este aprobat în tratamentul HTAP persistente a nou-născutului. Datorită lipsei unui dispozitiv care să permită administrarea gazului la domiciliu, utilizarea lui ca tratament ambulator și continuu în HTAP rămâne o problemă de rezolvat (17,28,29).

Sildenafil (Viagra®, Revatio®) este un inhibitor specific al fosfodiesterazei tip 5 care determină scăderea presiunilor și rezistențelor pulmonare, ameliorând raportul ventilație-perfuzie. Se indică în cazuri particulare de HTAP postoperatorie, după corectarea chirurgicală a cardiopatiilor congenitale. Doza : 0,3-1,5 mg/kg p.o. de 3-4 ori/zi. Există publicații care au demonstrat eficiența sildenafilului în tratamentul HTAP la copil (30,31,32,33,34). Există și o nouă formă de sildenafil cu administrare i.v.

Printre alte tratamente promițătoare sunt: **inhibitorii de elastază** care determină regresia hipertrofiei musculaturii netede cu proliferare non-intimală și **terapia genică** cu tehnici susceptibile de a promova sinteza NO sau angiogeneza (35).

III. COMBINAȚII MEDICAMENTOASE ȘI TRATAMENTE INVAZIVE

Combinațiile medicamentoase ar putea fi mai eficiente prin potențarea acțiunii lor și diminuarea unor efecte secundare fapt ce va trebui confirmat prin studii ulterioare (36,37,38,39,40).

Tratamentele invazive intră în discuție în caz de eșec al tratamentului farmacologic, rămânând la dispoziție tehnici, fie chirurgicale, fie cateterismul intervențional. Amintim, astfel, cerclajul chirurgical al arterei pulmonare care determină regresia parțială a HTAP secundare șuntului stânga-dreapta; arterioseptostomia prin cateterism la cei cu HTAP primară, clasa NYHA IV, cu episoade de sincopă; crearea unui șunt între aortă și artera pulmonară (Potts) pentru decompresia ventriculului drept. În stenoza venelor pulmonare se poate recurge la chimioterapie pentru

a încetini restenozarea prin neoproliferare miofibroblastică (14,17).

IV. SINTEZA ORIENTĂRIILOR TERAPEUTICE ÎN HTAP LA COPIL

- lipsa studiilor la copil și noile terapii cu vasodilatatoare la adult permit doar orientări terapeutice și nu veritabile indicații. Transplantul pulmonar a devenit tratamentul de ultimă intenție;

- orientarea terapeutică este fondată esențial pe clasificarea funcțională OMS-NYHA a HTAP. Vom indica:

- inhibitorii calcici, de primă intenție, la copii cu răsunset funcțional moderat (NYHA I sau II);
- prostaciclina, la copii cu NYHA IV. Absența răspunsului terapeutic impune transplantul pulmonar;
- bosentan este încă în curs de evaluare la copil, mai ales cu NYHA II sau III. Agravarea funcțională determină administrarea de prostaciclina;
- sildenafilul este un tratament promițător, bine tolerat la copil, dar indicațiile nu sunt bine precizate în lipsa unor studii randomizate-controlate;
- asocierea diverselor vasodilatatoare trebuie luată în considerare ținând cont de raportul beneficiu/risc al efectelor secundare, mai ales că nu sunt studii controlate;
- septostomia interatrială se indică la cei cu răsunset clinic important și/sau sincope (NYHA III – IV), în absența eficienței tratamentului medicamentos;
- anticoagulatele trebuie luate sistematic în considerare în absența contraindicațiilor (risc hemoragic, în particular hemoptizii) și sub supraveghere riguroasă. Un INR între 1,5-2 este probabil mai apropiat în pediatrie.

Rezultatele studiilor randomizate și controlate efectuate la adult lasă să se întrevadă eficiența acestei terapii și pentru copii în ceea ce privește ameliorarea simptomelor și a confortului vieții și chiar supraviețuirea.

Bibliografie

1. GALIE N., TORBICKI A., BARST R. et al: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology, *Eur. Heart J.*, 2004,25,2243-2278
2. SIMONNEAU G., GALIE N., RUBIN LJ, et al: Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43; 5-12
3. BEGHETTI M., FASNACH M: Hypertension artérielle pulmonaire de l'enfant: dépistage et traitement. *Paediatrica* 2004,15; 2; 14-16
4. ROSENZWEIG EB, BARST RJ: Idiopathic pulmonary arterial hypertension in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2005,17,372-380
5. HAWORTH GG: Pulmonary hypertension in the young. *Heart* 2002; 88; 658-64
6. WIDLITZ A, BARST RJ: Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur. Resp. J.* 2003; 21; 155-76
7. YUAN JXJ, RUBIN LJ: Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits. *Circulation* 2005; 111:

534-538

8. NAZZARENO GALIÈ, ADAM TORBICKI, ROBYN BARST et al: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004, 25, 2243-2278
9. HUMBERT M, SITBON O, SIMONNEAU G: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351; 1425-1436
10. HILL N.: Therapeutic Options for the Treatment of Pulmonary Hypertension: *Medscape Pulmonary Medicine* 2005; 9 (2)
11. OTTO N.: Recent Data on the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: An Expert Interview With Dr. Steven Northon. *Medscape Pulmonary Medicine.* 2008
12. BOUCET MM, FARO A, NOVICK RJ et al: The registry of the international society of heart and lung transplantation: third official pediatric report – 1999. *J. Heart Lung Transplant*, 1999, 18; 1151-1172
13. THABUT G, DAURIAT G, STERN JB et al: Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation *Chest.* 2005; 127: 1531-1536
14. FRAISSE A, HABIB G: Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*, 2004, 11; 945-950
15. SITBON O, HUMBERT M, JAIS X et al: Longterm response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary hypertension. *Circulation* 2005, 111:3105-3111
16. ROBBINS I: The Role of Calcium Channel Blockers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Medscape Cardiology* 2006
17. BEGHETTI M: Hypertension artérielle pulmonaire chez l'enfant: nouveautés dans la prise en charge. *Annales Française d'anesthésie et de réanimation* 2007; 26 (6), 570-575
18. FERNANDES SM, NEWBURGER JW, LANG P, et al: Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 632-635
19. HALLIOGLU O, DILBERE E, CELIKER A: Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 1007-1009
20. BEGHETTI M, BERNER M, RIMENSBERGER PC: Long term inhalation of iloprost in child with primary pulmonary hypertension: an alternative to continuous infusion. *Heart* 2001; 86:E 10
21. MULLER M, SCHOLZ S, KWAPISZ M et al: Use of inhaled iloprost in case of pulmonary hypertension during pediatric congenital heart surgery. *Anesthesiology* 2003, 99: 743-744
22. GHOFrani HA, ROSE F, SCHERMULY RT et al: Oral Sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Cardiol.* 2003; 42: 158-164
23. BEGHETTI M: Current treatment options in children with pulmonary arterial hypertension and experience with oral bosentan. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006, 36 (3): 16-24
24. PROVENCECHER S, SITBON O, HUMBERT M, CABROL S et al: Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2006; 27: 589-595
25. MAIYA S, HISLOP AA, FLYNN Y et al: Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006, 92: 664-670
26. STOLZ D, RASCH H, LINKA A et al: A randomised controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2008, 32: 619-628
27. GALIE N, RUBIN LJ, HOEPER M et al: Treatment of patients with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008, 371: 2093-2100
28. MACRAE DJ, FIELD D, MERCIER JC et al: Inhaled NO therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med.* 2004, 30: 372-380
29. LOWSON SM: Inhaled alternatives to nitric oxide: *Crit. Care Med.* 2005, 33: 188-195
30. SCHULZE-NEICK I, HARTENSTEIN P, STILLER B et al: Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation* 2003, 108 (1): 167-173
31. HUMPL T, REYES JT, HOLTBY H, STEPHENS D, ADATIA I: Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005, 111: 3274-3280
32. BLATRIE C, BEZIAN E, DESROCHES MC, MAURIAT P et al: Sildenafil et HTAP secondaire en pédiatrie, *J. De Pharmacie Clinique* 2006, 25 (4): 217-223
33. MATHAI SC, GIRGIS RE, FISHER MR et al: Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007, 29: 469-475
34. COLLARD HR, ANSTROM KJ, SCHWARZ MI, ZISMAN DA: Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007-, 131: 897-899
35. COWAN KN, HEILBUT A, HUMPL T, LAM C, ITO S et al: Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. *Nat Med* 2000, 6: 698-702
36. TORRES F, GUPTA H, MURALI S et al: Goal-disected combination therapy in pulmonary arterial hypertension : Study design of COMPASS-3. *Chest.* 2007; 132: 633S
37. SIMMONEAU G, RUBIN LJ, GALIE N et al: Safety and efficacy of sildenafil-epoprostenol combination in patients with PAH. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: A300
38. FROST AE, the Step Investigators. Step-one label extension: Long-term benefits of inhaled iloprost addition to bosentan for treatment of PAH. *Am. Resp. Crit. Care Med.* 2007; 175: A1001
39. BENZA RL, RAYBURN BK, TALLAY JA: Treprostinil-based therapy in the Treatment of Moderate to severe pulmonary arterial hypertension: Long-Term Efficacy and Combination with Bosentan. *Chest.* 2008, 10
40. MCLAUGHLIN V, RUBIN L, BENZA R et al: TRIUMPH-1: Efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with PAH. *Am. Rev. Resp. Crit. Care Med.* 2008; 177: A965

BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ – AFECȚIUNE MULTIORGANICĂ?

DOINA TODEA¹, ANDREEA HERESCU¹, LOREDANA ROȘCA¹,
NATALIA NEAGOE²

¹Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca

²Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie “Leon Daniello”, Cluj Napoca

dtodea@umfcluj.ro

Rezumat

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) se caracterizează prin limitarea progresivă, incomplet reversibilă a fluxului aerian la nivelul căilor respiratorii și se manifestă prin inflamația sistemică cu localizare pulmonară, secundară expunerii în special la particulele din fumul de țigară. Inflamația sistemică poate fi, de asemenea, cauza altor afecțiuni cronice, printre acestea putându-se aminti afecțiunile cardiovasculare, cancerul bronhopulmonar, disfuncția musculaturii scheletice, sindromul metabolic, osteoporoza, depresia și anxietatea, cașexia, anemia. Inflamația pulmonară caracteristică BPOC-ului pare a fi direct corelată cu inflamația sistemică, care este veriga comună în patogeneza tuturor comorbidităților.

În acest context nu pare a fi exagerată afirmația că BPOC reprezintă o afecțiune multiorganică, cu o multitudine de “efecte sistemice”, cel mai important lucru în reducerea morbidității și mortalității la acești pacienți fiind colaborarea multidisciplinară în vederea instituirii unui tratament care să vizeze nu doar afectare strict pulmonară, ci și a celorlalte sisteme și organe.

Cuvinte cheie: bronhopneumopatie cronică obstructivă, inflamație pulmonară, inflamație sistemică, comorbidități, efecte sistemice.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – A SYSTEMIC ILLNESS?

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by progressive, poorly reversible airflow limitation and is associated with an abnormal systemic inflammatory response of the lungs to cigarette smoke. Systemic inflammation may also cause other chronic diseases, like cardiovascular diseases, lung cancer, skeletal muscle abnormalities, metabolic syndrome, osteoporosis, anxiety and depression, cachexia, anemia. Pulmonary inflammation seems to be directly correlated with systemic inflammation, which is the common link between all comorbidities pathogenesis.

In this context it doesn't seem exaggerated to affirm that COPD is a multiorganic disease, with a multiple “systemic effects”, the most important goal in reducing morbidity and mortality in those patients being a multidisciplinary collaboration in purpose to instaurate the right treatment that should regard not only the pulmonary disorder, but also the other involved organs.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary inflammation, systemic inflammation, comorbidities, systemic effects.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) reprezintă o afecțiune caracterizată prin limitarea cronică, progresivă, incomplet reversibilă a fluxului aerian la

nivelul căilor respiratorii, cu modificări patologice la nivel pulmonar, cu afectare extrapulmonară semnificativă și cu comorbidități care pot contribui la severitatea bolii.

Asociază un răspuns inflamator anormal al plămânului la noxe respiratorii, particule sau gaze – în special fumul de țigară (1). **Apare mai frecvent la fumatori, peste 40 de ani**, prezentând și alte afecțiuni, legate fie de vârstă, fie de fumat și se manifestă prin: tuse cronică cu producție de spută și dispnee de efort, episoadele de exacerbare fiind frecvente.

BPOC reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate pe glob, fiind în prezent a cincea cauză de deces. În Europa este depășită de boala cardiacă, accidentul vascular cerebral, cancerul pulmonar și infecțiile căilor respiratorii inferioare. Inițiativa Globală Privind Bolile Obstructive Cronice apreciază că până în anul 2020, BPOC va fi responsabilă de aproximativ 6 milioane de decese anual, devenind astfel a treia cauză principală de mortalitate din lume, fiind singura cauză de deces majoră a cărei incidență este în creștere (1). Tot ei afirmă că în Olanda aproximativ 25% din persoanele peste 65 de ani au două comorbidități, iar până la 17% trei sau mai multe. De aceea este foarte important un management atent atât al afecțiunii respiratorii cât și al comorbidităților și al efectului acestora asupra calității vieții.

Fumatul reprezintă cel mai important factor de risc pentru BPOC, fiind totodată unul dintre factorii de risc majori atât în afecțiunile cronice cât și neoplazice ale organismului. Fumatul cauzează o serie de modificări fiziopatologice, cunoscute în literatură sub denumirea de **“efectele sistemice ale BPOC-ului”**(2), reprezentate pe de o parte de inflamația pulmonară, cu distrucții ale parenchimului pulmonar și apariția emfizemului, cu afectarea mecanismelor de apărare și reconstrucție, rezultând fibroza căilor aeriene mici, iar pe de altă **parte de inflamația sistemică, stress-ul oxidativ**, modificările importante ale funcției vasomotorii și endoteliale și creșterea concentrației serice a factorilor procoagulanți. Efectele sistemice ale fumatului contribuie nu numai la modificările de la nivel pulmonar, accentuând simptomatologia și intoleranța la efort, caracteristice pacienților cu BPOC, dar și la agravarea comorbidităților cronice asociate acestei patologii.

Alături de fumat, un alt factor de risc major, cu un rol important în agravarea comorbidităților cronice ale BPOC-ului, este reprezentat de obezitate. Deși obezitatea “per se” poate afecta în mod direct funcția pulmonară, relația sa cu BPOC-ul este încă neclară și puțin studiată (3).

Fumatul și obezitatea ca factori de risc majori în comorbiditățile cronice, pot interacționa sinergic, amândoi fiind asociați cu insulinorezistența, stress-ul oxidativ și cu concentrații crescute ale diverselor (adipo)citokine și markeri inflamatori, toate acestea determinând în cele din urmă disfuncția endotelială și afectarea cardiovasculară.

Comorbiditățile afectează speranța de viață a pacienților cu BPOC, majoritatea decedând prin boli non-respiratorii, precum afecțiuni cardiovasculare (25%), cancer (în principal cancer pulmonar, 20-33%) și alte patologii (aproximativ 30%).

Cu toate că insuficiența respiratorie, ca patologie

secundară BPOC-ului, reprezintă 4-35% dintre decesele raportate la acești pacienți (3), s-a observat că în formele severe de boală, aceasta reprezintă principala cauză de mortalitate (4).

Mecanismele prin care comorbiditățile joacă un rol important în evoluția BPOC-ului nu sunt pe deplin înțelese. Recent s-a luat în considerare implicarea inflamației pulmonare și sistemice ca legătură între BPOC și diferite comorbidități, precum bolile cardiovasculare (hipertensiunea arterială, infarctul miocardic, angina pectorală, insuficiența cardiacă, aritmii), cancerul pulmonar, disfuncția musculaturii scheletice, depresia și anxietatea, sindromul metabolic, osteoporoza, cu creșterea riscului de fracturi osoase, tulburări de nutriție și scăderea în greutate, până la stadiul de cașexie, anemia.

Corelația dintre BPOC, inflamația sistemică și afecțiunile cardiovasculare este pe larg dezbătută în numeroase lucrări de specialitate, bolile cardiovasculare reprezentând mai mult de jumătate din decesele înregistrate la pacienții cu BPOC (5). Într-un studiu efectuat pe 11493 de pacienți cu BPOC, s-a observat că riscul de deces la 3 ani este de 2-4 ori mai mare datorită afecțiunilor cardiovasculare, comparativ cu persoanele fără BPOC (4,6).

S-a observat că îngustarea căilor aeriene crește riscul mortalității cardiovasculare, Sin și colaboratorii subliniind faptul că un volum expirator maxim într-o secundă (VEMS) de 90% este asociat cu creșterea de trei ori a riscului de infarct miocardic și deces, comparativ cu un VEMS de 100% din prezis, atât la fumători cât și la nefumători (7). Funcția pulmonară se pare că reprezintă un factor de predicție mult mai exact a mortalității cardiace, comparativ cu alți factori de risc cunoscuți, precum colesterolul seric. Într-un studiu efectuat de Sin și Man, pe 6629 de participanți, în care s-a urmărit dacă proteina C reactivă (PCR) sau alți markeri ai inflamației sunt prezenți la cei cu obstrucție a căilor aeriene și dacă există sau nu o corelație între aceștia și afecțiunile cardiace, s-a observat că obstrucția moderată sau severă a fluxului aerian, exprimată prin VEMS, este asociată cu creșterea modificărilor ischemice pe EKG și că inflamația, exprimată prin nivelele crescute ale PCR, este asociată independent cu riscul de boală cardiacă ischemică (5, 8). Astfel, în prezența unor valori scăzute ale VEMS și crescute ale PCR, riscul afectării cardiace precum și rata morbidității și mortalității prin boli cardiovasculare crește de cel puțin 2 – 3 ori.

În timpul episoadelor de exacerbare, bronhoconstricția, edemul și hipersecreția de mucus pot cauza perturbări ale ventilației pulmonare, iar hipoxia alveolară poate induce constricția arteriolelor pulmonare și ca urmare creșterea rezistenței vasculare pulmonare. De asemenea, creșterea efortului musculaturii respiratorii poate duce la alterarea schimburilor gazoase, cu apariția hipoxemiei și creșterea frecvenței cardiace. Tahicardia, hipoxemia și hipertrofia ventriculului drept au ca și consecință apariția

hipertensiunii pulmonare, o complicație frecventă a BPOC-ului. Astfel, exacerbările pot afecta direct funcția cardiacă, evoluând cu apariția leziunilor miocardice, evidențiate prin concentrații serice crescute ale troponinei T, considerată un important factor de prognostic negativ în mortalitatea pacienților cu BPOC (9).

Pe de altă parte, răspunsul inflamator crescut caracteristic exacerbărilor, poate amplifica inflamația sistemică asociată cu ateroscleroza și aterotromboza (4, 10). Această afirmație este susținută de faptul că anumiți markeri ai inflamației (PCR, fibrinogenul, leucocitele) sunt implicați direct în patogeneza formării plăcilor ateromatoase. În condiții fiziologice, endoteliul uman nu permite adeziunea leucocitelor, care joacă un rol important în formarea plăcilor ateromatoase. În schimb, în prezența statusului inflamator din BPOC, obezitate, diabet, se stimulează exprimarea în exces a moleculelor de adeziune care permit leucocitelor să adere pe suprafața endoteliului, urmând o serie de reacții în lanț, amplificând astfel cascada inflamației.

BPOC este un factor de risc independent pentru cancerul pulmonar, date din literatură indicând o incidență de 2-5 ori mai mare a acestuia din urmă la pacienții cu bronșită cronică sau emfizem, comparativ cu fumătorii fără BPOC (4). Se pare că inflamația cronică joacă un rol important în patogeneza cancerului pulmonar, fumatul stimulând producția de citokine (interleukina IL-1 β), care la rândul lor stimulează activitatea enzimatică a ciclooxygenazei COX-2, promovând astfel răspunsul inflamator din partea limfocitelor, cu producerea în exces a altor citokine, de tipul IL-6, IL-8, IL-10. De asemenea, inflamația cronică de la nivel pulmonar, generată de fumul de țigară, prin intermediul acestor citokine, produce leziuni locale repetate, urmate de reparații celulare incomplete, toate acestea ducând la creșterea turn-over-ului celular, cu apariția erorilor genetice și în cele din urmă a cancerului pulmonar (11). Altfel spus, inflamația cronică este cea care determină modificările patogenetice inițiale și promovează creșterea tumorii și a metastazelor.

S-a observat că citokina IL-8 are rol, pe de o parte, în stimularea unor pro-oncogene de tipul celor ce produc leucemia cu celule B, iar pe de altă parte suprimă acțiunea unor oncogene de tipul p53, inhibând astfel apoptoza și inducând procesul de transformare celulară. Aceste citokine eliberate în exces, ca răspuns la procesul inflamator local, crează, în același timp și un mediu pro-angiogenetic, care promovează creșterea tumorală (4).

Este binecunoscut astăzi faptul că fumatul reprezintă principalul factor cauzator al cancerului pulmonar, riscul de apariție a acestuia depinzând în primul rând de durata fumatului (în ani), dar și de numărul de țigarete consumate într-o zi, studii recente indicând că numărul de ani de fumat activ este mai predictiv pentru riscul apariției cancerului pulmonar decât numărul de țigarete consumate (12). De asemenea, vârsta la care individul începe să fumeze este

o altă caracteristică implicată în riscul dezvoltării acestei afecțiuni, însă cea mai precisă variabilă în aprecierea relației dintre fumat și neoplasmul pulmonar rămâne numărul de pachete-an (un indice definit ca numărul de țigarete fumate zilnic $\times$ numărul de ani de fumat activ/20).

Fumul de țigară conține peste 4000 de compuși, cercetătorii identificând acroleina ca având un rol important în inducerea cancerului pulmonar, favorizând inflamația pulmonară prin stimularea producției de citokine inflamatorii și prin inhibarea apoptozei. Aceste modificări sunt foarte importante atât în patogeneza BPOC-ului, cât și în tumorigeneza pulmonară (13).

De asemenea, în literatură există date concrete despre relația dintre BPOC și cancerul pulmonar, independent de renunțarea la fumat (14). Chiar dacă pacientul renunță la țigări, riscul de apariție a cancerului pulmonar rămâne ridicat, dar, cu siguranță, mai scăzut decât la cei care continuă să fumeze. Se presupune că fenomenul care face legătura între valorile scăzute ale VEMS-ului și cancerul pulmonar este tocmai inflamația cronică a căilor respiratorii, care persistă la pacienții cu BPOC chiar și anii de zile de la renunțarea la fumat.

O altă afectare extrapulmonară bine cunoscută a BPOC-ului este cea reprezentată de disfuncția musculaturii scheletice. Deși este evident că afectarea funcției pulmonare duce în cele din urmă la scăderea toleranței la efort, afectarea musculară reprezintă mai probabil un determinant și mai puternic al capacității de efort, în special la pacienții cu BPOC moderat/sever. Mai mult, s-a demonstrat că atrofia masei musculare este un puternic factor predictiv al mortalității în BPOC, independent de gradul limitării fluxului aerian în căile respiratorii (15). Senzația de slăbiciune și deteriorarea musculaturii scheletice, cu scăderea toleranței la efort, simptome descrise în formele avansate ale BPOC-ului, nu sunt corelate neapărat cu severitatea obstrucției aeriene, cât mai degrabă cu răspunsul inflamator sistemic.

Într-un studiu realizat de Yende și colaboratorii, pe 2273 de pacienți, s-a observat că reducerea VEMS-ului este semnificativ asociată cu reducerea forței musculare, măsurată la nivelul mușchiului cvadriceps. De asemenea, nivelele plasmatiche ale IL-6 erau crescute la pacienții cu BPOC, invers proporțional cu forța musculară și cu capacitatea de efort (15). Un alt studiu, realizat de Broekhuizen și colaboratorii, pe 102 pacienți cu BPOC sever, a subliniat faptul că reducerea VEMS-ului este asociată cu inflamația sistemică, exprimată prin valori crescute ale PCR și IL-6 și că, totodată, valori crescute ale PCR sunt asociate nu numai cu reducerea forței musculare, ci și cu scăderea toleranței la efort, cu rezultate scăzute la testul de mers 6 minute (six minutes walking test), cu o stare de sănătate precară și cu scăderea calității vieții (16). Într-un alt studiu, mai recent, realizat de Van Helvoort și colaboratorii s-a arătat că testul de mers 6 minute induce un răspuns sistemic imunologic la pacienții cu BPOC și atrofie musculară, comparabil cu reacțiile induse de testul CPET

(cardiopulmonary exercise testing). Corelația dintre stress-ul oxidativ sistemic și gradul atrofiei musculare ar putea astfel explica o posibilă relație cauzală între inflamația sistemică, stress-ul oxidativ și afectarea musculaturii la pacienții cu BPOC (17).

În cazul pacienților cu BPOC moderat și sever, două tipuri de modificări au loc la nivelul mușchiului scheletic: în primul rând atrofia, în special la nivelul fibrelor anaerobe de tip IIx, care se manifestă prin pierderea forței musculare, iar în al doilea rând pierderea capacității oxidative a mușchiului, secundară depleției fibrelor aerobe de tip I și reducerii, la nivelul mitocondriilor și enzimelor oxidative, atât a fibrelor de tip I, cât și a celor de tip II, rezultând scăderea rezistenței musculare. Nu se știe încă dacă aceste două procese sunt înrudite, adică dacă atrofia fibrelor de tip II determină schimbarea fibrelor de tip I în fibre de tip II, sau dacă funcționează independent. În prezent, prea puține studii s-au realizat pe oameni și puține au fost focalizate pe identificarea unor mediatori care ar putea sugera o legătură între procesul de atrofie musculară și cel de pierdere a capacității oxidative (18). Într-unul dintre ele, Remels și colaboratorii au observat că receptorii PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) sunt factorii cheie implicați în biogeneza mitocondrială și în capacitatea oxidativă a musculaturii scheletice, expresia PPAR fiind scăzută în mușchiul scheletic la pacienții cu BPOC (15). Este nevoie de alte studii pentru a putea înțelege mecanismele disfuncției musculaturii scheletice la pacienții cu BPOC, în scopul îmbunătățirii toleranței la efort, a stării de sănătate și poate chiar a mortalității în rândul milioane de oameni din întreaga lume care suferă de această boală.

Depresia și anxietatea sunt comorbidități frecvent întâlnite la pacienții cu BPOC, deși rar corelate clinico-patogenetic cu această afecțiune, ambele comorbidități putând afecta evoluția BPOC-ului. Anxietatea, de exemplu, este asociată mai frecvent cu dispnee severă, senzație de neputință și impotență funcțională, fiind un indicator al spitalizării pentru exacerbările acute ale BPOC-ului (19). Într-un studiu realizat recent de Quint și colaboratorii pe 169 de pacienți s-a urmărit relația dintre depresie și frecvența exacerbărilor în BPOC, concluzionându-se că, cu cât episoadele de exacerbare sunt mai frecvente, cu atât sunt mai "deprimante", depresia survenind mai frecvent la femei, la cei cu contacte sociale puține, afectând astfel în mod negativ calitatea vieții. Nu s-a putut stabili însă o corelație între markerii inflamației sistemice și depresie la pacienții cu BPOC (20). Depresia afectează activitatea de zi cu zi a pacientului, interferând astfel și cu răspunsul la tratament, motiv pentru care identificarea și tratarea acesteia poate avea un efect favorabil asupra calității vieții. Opțiunile terapeutice includ antidepressive și terapia cognitiv-comportamentală, iar participarea la un program de reabilitare pulmonară poate de asemenea ajuta la reducerea anxietății și a episoadelor depresive.

Sindromul metabolic (SM), o altă patologie asociată

BPOC-ului, reprezintă o afecțiune complexă, care implică cel puțin 3 dintre următoarele componente: obezitate de tip abdominal, hipertensiune, dislipidemie, test de toleranță alterat la glucoză și insulinorezistență. Se caracterizează prin insulinorezistență și hiperinsulinemie compensatorie, inflamație sistemică, disfuncție endotelială, activare simpatică, hipercoagulabilitate. S-a observat că există o legătură semnificativă între insulinorezistență și nivelele serice crescute ale markerilor inflamației TNF- α (factor de necroză tumorală) și IL-6, insulinorezistența având un rol important în creșterea riscului de diabet sau boli cardiovasculare.

Date din literatură indică că aproximativ 50-60% dintre pacienții cu BPOC asociază cel puțin 3 dintre componentele SM (21), fiind indicată completarea investigațiilor de bază ale BPOC-ului cu date interesând circumferința abdominală, profilul lipidic, tensiunea arterială și glicemia, acestea asigurând o mai bună evaluare a riscului cardiovascular asociat (22). Diabetul zaharat tip 2 este asociat cu hipertensiunea arterială în 70% dintre cazuri, iar cu bolile cardiovasculare și obezitatea în peste 80% dintre pacienți (3,23), fiind independent asociat cu pierderea funcției pulmonare, împreună cu obezitatea agravând severitatea BPOC-ului.

Osteoporoza, caracterizată prin pierderea masei osoase, cu fracturi consecutive, reprezintă și ea o problemă la pacienții cu BPOC avansat, fiind întâlnită la 36-60% dintre aceștia (24). Pe măsură ce boala pulmonară se agravează, frecvența osteoporozei crește (25). Există numeroși factori de risc implicați în patogeneza osteoporozei asociată BPOC-ului: fumatul, deficitul de vitamina D cu scăderea consecutivă a mineralizării osoase și un indice de masă corporală (IMC) scăzut, hipogonadismul și reducerea mobilității pe măsură ce boala avansează. Se pare că tratamentul cronic cu corticosteroizi nu este direct implicat, studiile din literatură indicând prezența osteoporozei și la pacienții cu BPOC care nu consumă glucocorticoizi, aceștia dezvoltând osteopenie în asociere cu creșterea nivelului circulant de TNF α , care stimulează diferențierea macrofagelor în osteoclaste.

Cașexia este o afecțiune gravă, caracterizată prin pierderea severă, patologică în greutate, fiind caracteristică anumitor afecțiuni: diverse tipuri de cancer, boli infecțioase sau tuberculoza. Datele din literatură au observat că aproximativ 25% dintre pacienții cu BPOC vor dezvolta cașexie (26), printre mecanismele patogenetice implicate numărându-se alterarea balanței energetice, atrofia musculară, hipoxemia tisulară secundară hipoxemiei arteriale, inflamația sistemică și stress-ul oxidativ, insuficiența hormonală (scăderea nivelurilor circulatorii ale testosteronului, hormonului de creștere și factorului de creștere insulin-like). Stresul oxidativ este crescut la pacienții cu BPOC, speciile reactive de oxigen și nitrogen fiind responsabile de dezvoltarea cașexiei prin leziunile tisulare pe care le pot produce. Este posibil să existe o

legătură și între procesul inflamator sistemic și nivelul scăzut de leptină, care este răspunzător de scăderea greutatei corporale (26). De asemenea s-a observat că la pacienții subponderali cu BPOC, nivelele serice ale TNF- α sunt semnificativ crescute, comparativ cu pacienții cu BPOC, dar cu greutate normală (4), ceea ce sugerează rolul important al inflamației sistemice în patogeneza cașexiei.

O altă patologie care poate fi corelată cu BPOC-ul este anemia, prevalența acesteia în rândul pacienților cu BPOC fiind puțin studiată. Totuși ea trebuie luată în considerare în managementul bolilor respiratorii, deoarece are un impact direct asupra sănătății pacienților, inclusiv asupra dispneei, toleranței la efort și asupra calității vieții (27). Într-un studiu efectuat de John M și colaboratorii pe 101 pacienți cu BPOC, s-a observat asocierea anemiei la 13% dintre cazuri (28). De obicei este normocitară, se corelează cu inflamația sistemică și mecanismul de producere pare a semăna cu cel implicat în majoritatea afecțiunilor cronice. Un rol important îl joacă mediatorii răspunsului imun și inflamator (IL-6, TNF- α și interferonul γ), creșterea nivelelor citokinelor inflamatorii determinând scurtarea duratei de viață a hematiilor, cu necesitatea creșterii consecutive a producției de celule roșii, măduva hematogenă nemaiputând face față acestei cereri crescute datorită unei eritropoietin-rezistențe relative, la care se adaugă o mobilizare deficitară a rezervelor de fier reticuloendotelial.

În concluzie, ținând cont că bronhopneumopatia cronică obstructivă reprezintă o afecțiune frecvent întâlnită, cu o mortalitate crescută în toată lumea, în principal datorită numeroaselor sale "efecte sistemice", este oare exagerată ideea abordării acesteia ca o entitate multiorganică, cu o multitudine de comorbidități? Ceea ce trebuie să reținem este faptul că inflamația pulmonară caracteristică BPOC-ului pare a fi direct corelată cu inflamația sistemică, care este veriga comună în patogeneza tuturor comorbidităților, iar cel mai important lucru în reducerea morbidității și mortalității la acești pacienți este colaborarea multidisciplinară în vederea instituirii unui tratament care să vizeze nu doar afectarea strict pulmonară, ci și a celorlalte sisteme și organe.

Bibliografie

- 1) *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.* Upated 2007.
- 2) AUGUSTI AGN, NOGUERA A, SAULEDA J, SALA E, PONS J, BUSQUETS X: Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-360.
- 3) FABBRI LM, LUPPI F, BEGHE B, RABE KF: Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204-212.
- 4) SIN DD, ANTHONISEN NR, SORIANO JB, AGUSTI AG: Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-1257.
- 5) RENNARD SI: Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities. *Eur Respir Rev* 2007; 16: 105, 91-97.

- 6) CURKENDALL SM, DELUISE C, JONES JK, ET AL: Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63-70
- 7) SIN DD, WU L, MAN SF: The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952-1959.
- 8) SIN DD, MAN SF: Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-1519.
- 9) BREKKE PH, OMLAND T, HOLMEDAL SH, SMITH P, SOZSETH V: Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur Respir J* 2008; 31: 563-570.
- 10) HANSSON GK: Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
- 11) PARIMON T, CHIEN JW, BRYSON CL, MCDONELL MB, UDRIS EM, AU DH: Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (7): 712-719.
- 12) TONNESEN P, CARROZZI L, FAGERSTROM KO, GRATZIOU C, JIMENEZ-RUIZ C, NARDINI S, VIEGI G, LAZZARO C, CAMPELL IA, DAGLI E, WEST R: Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29: 390-417.
- 13) NANA-SINKAM SP, LEE JD, SOTTO-SANTIAGO S, STEARMAN RS, KEITH RL, CHOUDHURY Q, COOL C, PARR J, MOORE MD, BULL TM, VOELKEL NF, GERACI MW: Prostacyclin prevents pulmonary endothelial cell apoptosis induced by cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (7): 676-685
- 14) WASSWA-KINTU S, GAN WQ, MAN SF, PARE PD, SIN DD: Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 570-575.
- 15) REMELS AH, SCHRAUWEN P, BROEKHUIZEN R, WILLEMS J, KERSTEN S, GOSKER HR, SCHOLS AM: Peroxisome proliferator-activated receptor expression is reduced in skeletal muscle in COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 245-252.
- 16) BROEKHUIZEN R, WOUTERS EF, CREUTZBERG EC, SCHOLS AM: Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advance COPD. *Thorax* 2006; 61: 17-22.
- 17) VAN HELVOORT H, HEIJDR A Y, DE BOER R, SWINKELS A, THUIS H, DEKHUIJZEN R: Six-Minute Walking-Induced Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Muscle-Wasted COPD Patients. *Chest* 2007; 131:439-445.
- 18) SATHYAPALA SA, KEMP P, POLKEY MI: Decreased muscle PPAR concentrations: a mechanism underlying skeletal muscle abnormalities in COPD? *Eur Respir J* 2007; 30: 191-193.
- 19) YAWN BP, GIARDINO ND AND CRINER GJ: Don't overlook the impact of these comorbidities - COPD and mood disorders, part 1: Anxiety and depression. *J Respir Dis.* 2007; 28 (3): 94-103.
- 20) QUINT J K, BAGHAI-RAVARY R, DONALDSON G C, WEDZICHA J A: Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 53-60.
- 21) MARQUIS K, MALTAIS F, DUGUAY V ET AL: The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25 (4): 226-232.
- 22) POULAIN M, DOUCET M, DRAPEAU V, FOURNIER G, TREMBLAY A, POIRIER P, MALTAIS F: Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respiratory Disease* 2008; 5: 35—41.
- 23) WALKER CG, ZARIWALA MG, HOLNESS MJ, SUGDEN MC: Diet, obesity and Diabetes: a current update. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112: 93-111.
- 24) BISKOBING DM: COPD and osteoporosis. *Chest* 2002; 121: 609-620.
- 25) JORGENSEN NR, SCHWARZ P, HOLME I, HENRIKSEN BM, PETERSEN LJ, BACKER V: The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease : A cross sectional study. *Respir Med* 2007; 101: 177-185.
- 26) WAGNER PD: Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 492-501.
- 27) CARROZ KP: Anemia in COPD: Should It Be Taken Into Consideration? *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 392 – 398.
- 28) JOHN M, HOERNIG S, DOEHNER W, OKONKO DD, WITT C, ANKER SD: Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127(3): 825-829.

PATOGENIA INFECȚIILOR CU CANDIDA: FACTORII DE PATOGENITATE ȘI FACTORII DE RISC AI INFECȚIILOR CU FUNGI DIN GENUL CANDIDA

IOANA COLOSI, CARMEN COSTACHE, MONICA JUNIE

Catedra de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Rezumat

Infecțiile oportuniste de etiologie micotică se constituie într-o nouă provocare medicală la început de secol 21. Creșterea numărului de cazuri ce prezintă această patologie le poate încadra în grupul bolilor infecțioase emergente, pe de o parte datorită ponderii din ce în ce mai mari pe care o au în cadrul infecțiilor oportuniste, iar pe de altă parte datorită dezvoltării rezistenței la medicamentele antifungice, astfel încât, aceiași, cunoscuți sau noi patogeni, pun medicul în postura de a căuta noi soluții de rezolvare terapeutică.

Gravitatea infecțiilor produse de Candida este determinată de echilibrul dintre patogenitatea microorganismului și capacitatea de apărare a gazdei: cu cât este mai afectat sistemul imun al gazdei, cu atât infecția este mai severă.

Candida albicans, principală specie patogenă, are o serie de factori de patogenitate care îi conferă posibilitatea de a produce numeroase infecții: proteaze extracelulare, adevine (molecule de suprafață integrin-like), receptori de suprafață, variația de suprafață și hidrofobicitate, capacitatea de a forma biofilme pe suprafața cateterelor și a diferitelor dispozitive protetice.

Factorii de risc asociați infecției cu Candida includ: a) disfuncții ale sistemului imun: SIDA, bolile maligne hematologice, disfuncții metabolice (diabetul zaharat), b) extremele de vârstă, c) proceduri terapeutice: pacienții cu transplante de organe, intervențiile chirurgicale, spitalizarea prelungită, utilizarea de catetere, mai ales a celor pentru alimentarea parenterală, sondele, protezele vasculare, valvele cardiace artificiale, radioterapia, hemodializa; d) traumatisme (arsuri extinse, macerarea pielii datorită expunerii îndelungate la umezeală); e) terapii medicamentoase: tratamentele cu chimioterapice și corticosteroizi pentru pacienții cu cancer și cei transplantați, tratamentele prelungite cu antibiotice cu spectru larg (utilizarea în exces și utilizarea nerațională a antibioticelor poate contribui de asemenea la dezvoltarea infecțiilor fungice, prin alterarea florei normale și facilitarea creșterii fungilor sau prin selecția de tulpini rezistente).

Cuvinte cheie: *infecții fungice, Candida, factori de patogenitate, factori de risc.*

THE PATHOGENICITY OF CANDIDA INFECTIONS: PATHOGENIC FACTORS AND RISK FACTORS OF INFECTIONS WITH CANDIDA SPECIES

Summary

Opportunistic fungal infections constitute a new medical challenge at the dawn of the 21 century. The raising number of fungal infections as well as the everhigher number of drug-resistant fungal strains, may justify an inclusion of severe fungal infections in a class of emerging diseases.

The severity of the disease in mycotic infections depend more on the host immune system than on the virulence of the fungus. The more debilitated the host, the

more invasive the disease. *Candida albicans*, the main pathogenic specie, has developed several pathogenicity factors: extracellular proteinases, cell surface mannoproteins (adhesins), **membrane receptors for biologically active fragments of mammalian complement proteins**, **cell surface hydrophobicity**, **high-frequency switching**, the formation of *Candida* biofilms on devices such as indwelling intravascular catheters or any others prosthetics devices.

Risk factors associated with *Candida* infections are: a) immune dysfunctions: AIDS, malignancies (leukemias, lymphomas, Hodgkin's Disease) and metabolic dysfunctions (diabetes); b) patients of extreme ages; c) therapeutic procedures: solid organ and bone marrow transplantation, open heart surgery, indwelling catheters (urinary, I.V. drugs or parenteral hyperalimentation), artificial heart valves, radiation therapy, haemodialysis; d) trauma: severe burns; e) drug therapies: steroids, immunosuppressive drugs, antibiotics (over-use or inappropriate use of antibiotics can also contribute to the development of fungal infections by altering the normal flora of the host and facilitating fungal overgrowth or by selecting for resistant organisms).

Key words: fungal infections, *Candida* species, pathogenicity factors, risk factors.

Infecțiile oportuniste de etiologie micotică se constituie într-o nouă provocare medicală la început de secol 21. Creșterea numărului de cazuri ce prezintă această patologie le poate încadra în grupul bolilor infecțioase emergente, datorită ponderii din ce în ce mai mari pe care o au în cadrul infecțiilor oportuniste și datorită dezvoltării rezistenței la antifungice.

Fungii sunt organisme microscopice, eukariote, unicelulare sau pluricelulare^{1,2}.

Genul *Candida*, un gen complex și polimorf, face parte din familia Cryptococcaceae, phylum-ul Deuteromycota (fungi imperfecti).

Speciile de *Candida* sunt levuri ubicuitare, la om fiind membri ai florei normale de la nivelul pielii, mucoaselor, tractului gastrointestinal³. *Candida* spp. colonizează suprafața tuturor mucoaselor în timpul sau imediat după naștere, riscul unor infecții endogene fiind tot timpul prezent⁴.

Dezvoltarea și gravitatea infecțiilor produse de *Candida* este determinată de echilibrul dintre patogenitatea microorganismului și capacitatea de apărare a gazdei.

Candida albicans, principala specie patogenă, are o serie de factori de patogenitate care îi conferă posibilitatea de a produce numeroase infecții. Aceștia pot fi clasificați în factori de suprafață (celulari) și extracelulari.

A. Factori extracelulari

1. Producerea de proteaze extracelulare⁵. Proteazele sunt reprezentate de un grup de izoenzime din familia aspartilproteinazelor și au rolul de a degrada substanțele proteice ale gazdei (colagenul, keratina, enzimele leucocitare, imunoglobulinele, factorii sistemului complement). Studii in vitro și in vivo (utilizând modele animale) sugerează că aceste proteaze au rol în aderarea, colonizarea, penetrarea barierelor de apărare a gazdei și în inducerea unui răspuns inflamator din partea gazdei: secreția de interleukină 1alpha (IL-1alpha), IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, granulocyte-macrophage colony-stimulating

factor, gamma interferon și factorul de necroză tumorală alpha^{6,7}.

B. Factori celulari

2. Aderența de celule sau de diverse suprafețe a fost studiată mai ales la *C. albicans*, având un rol important în colonizarea mucoaselor, preliminară invaziei tisulare. Studii in vitro au demonstrat prezența de adezine (molecule de suprafață integrin-like) pentru aderarea de endoteliu⁸. În majoritatea cazurilor, adezinele sunt mannoproteine. S-au descris, utilizând modele animale, tulpini neaderente de *Candida* ca fiind avirulente⁹. Adezinele se cupleză cu liganzi de natură glucidică, proteică și lipidică¹⁰: fibrinogen, colagen, fracțiile C3b și C3d ale complementului, lipide salivare. De asemenea facilitează și formarea de biofilme pe inserțiile intravasculare/cavitare ale cateterelor¹¹.

3. Receptori de suprafață: *C. albicans* exprimă la suprafață receptori care interacționează cu o mare varietate de proteine ale gazdei, mai ales cu componente ale matricei proteice extracelulare: fibronectina, laminina, colagenul¹². Receptorii pentru legarea de fragmentul iC3b prezenți la *C. albicans* au rol în patogenitatea acestora prin inhibiția fagocitozei^{13,14}.

4. Variația de suprafață și hidrofobicitate: celulele hidrofobe de *C. albicans* se leagă mai bine de proteinele matricei extracelulare, mai ales de fibronectină și de colagenul de tip IV decât celulele hidrofile de *C. albicans*¹⁵.

Preincubarea celulelor hidrofobe de *C. albicans* cu anticorpi monoclonali împotriva proteinelor hidrofobe de perete a blocat adeziunea de endoteliile monostratificate a *C. albicans*; pentru că anticorpii au blocat și adeziunea *C. albicans* de laminină și fibronectină, rezultatele au sugerat că adeziunea de celulele endoteliale și proteinele matricei extracelulare ar putea fi blocată în timpul diseminării *Candidei albicans*¹⁶.

Eliberarea carbohidraților parietali (în special a mannan-ului) pentru inducerea unei modulări detrimental

a răspunsului imun reprezintă un mecanism important implicate în patogenitate¹⁷. În cazul unor micozelor profunde, eliberarea polizaharidelor parietale contribuie la deprimarea imunității gazdei. Unii pacienți cu candidoze mucocutanate cronice prezintă anomalii particulare ale răspunsului imun celular ca răspuns la infecția cu Candida¹⁸.

5. Capacitatea de a forma biofilme pe suprafața cateterelor și a diferitelor dispozitive protetice¹⁹. Biofilmele, aceste structuri tridimensionale compuse din levuri și hife, implantate /fixate într-o matrice extracelulară care acționează ca o barieră pentru anticorpi și pentru antifungice, constituie o problemă în tratamentul candidozelor diseminate datorită rezistenței intrinseci la aproape toate antifungicele utilizate¹⁹. Biofilmele de Candida prezintă rezistență la majoritatea antifungicelor, cu excepția formei lipidice a Amfotericinei B și a echinocandinelor^{21,22}.

Abilitatea levurilor de a forma biofilme are rol în capacitatea de a determina infecții profunde, invazive²³. Materialul din care este confecționat cateterul influențează formarea biofilmelor de Candida albicans, formarea lor fiind mai crescută pe latex sau elastomeri din silicon decât pe poliuretan sau silicon pur. In vivo, cateterele sau alte implanturi absorb rapid proteinele gazdă, care formează un substrat favorabil pentru aderarea ulterioară a levurilor pe suprafața implantului^{3,23}.

Factorii de apărare ai gazdei împotriva infecțiilor fungice presupun implicarea mecanismelor rezistenței naturale și a celor specifice, imunitare, atât umorale cât și celulare.

A. Rezistența naturală / nespecifică

Un rol important în **apărarea nespecifică revine pielii și mucoaselor, care funcționează ca bariere mecanice**. Orice proces care cauzează distrugerea mecanică a pielii lasă locul respectiv susceptibil la invazia cu Candida, chiar și la pacienți sănătoși (perionixul candidozic, intertrigo-ul interdigital de la mâini apare des în condiții profesionale la bucătari, cofetari, spălătorese, în industria alimentară^{24,25}). O ruptură fizică a învelișului cutaneo-mucos favorizează agresiunea fungică: plăgile chirurgicale, cateterele superficiale și profunde, arsurile. Această colonizare fungică inițială poate constitui, pe un teren favorabil, punctul de plecare potențial al unei diseminări hematogene fiind, de obicei, la originea micozelor viscerale¹⁸.

Tubul digestiv este protejat de invazia fungică : aciditatea gastrică, flora bacteriană comensală, secreția de mucus care inhibă aderența levurilor de celulele epiteliale. Acest rol protector este demonstrat și prin riscul reprezentat de administrarea prelungită de antibiotice cu spectru larg în apariția colonizării candidozice intestinale¹⁸.

Peretele fungic, prin constituția sa **polizaharidică**, este un important activator al sistemului complement pe cale alternativă, **inițiind și mecanismele clasice ale imunității naturale**, opsonizarea apoi fagocitarea de către **polinuclearele neutrofile, monocitele sanguine și macrofagele alveo-**

lare. După ce Candida invadează dermul sau intră în fluxul sanguin, neutrofilele polimorfonucleare lezează pseudohifele, fagocitează și distrug blastosporii^{26,27}, prin eliberarea conținutului lor lisosomal și prin metabolismul lor oxidativ. Anomaliile funcției fagocitare, cantitative și calitative, expun pacienții la **apariția de micoze oportuniste profunde**. S-a dovedit experimental că macrofagele alveolare de la iepuri și șoareci și macrofagele umane peritoneale și de la nivelul plămânilor au proprietatea de a distruge Candida^{28,29}.

B. Factori imunitari

Limfocitele T constituie un mecanism central al **răspunsului imun, interferonul gamma fiind principala citokină capabilă să distrugă celulele fungice prin eliberarea de oxid nitric și prin acțiunea altor compuși oxidativi intermediari dependenți de mieloperoxidază**. Pacienții la care imunitatea T celulară este alterată (SIDA, limfoame, unele boli autoimune) sunt în principal expuși la candidoze orofaringiene și esofagiene¹⁸. Importanța rolului defensiv al limfocitelor se desprinde și din observații clinice: **pacienții cu candidoze cronice cutaneomucoase sunt afectați de infecții cu Candida ca rezultat al disfuncționalității limfocitelor; pacienții cu SIDA au un mare risc pentru candidozele cutaneomucoase**³⁰.

Factorii de risc asociați infecției cu Candida includ **atât stări patologice (SIDA, diabetul zaharat, bolile maligne hematologice, orice tip de cancer, pacienți cu boli debilitante ale sistemului imun și metabolic) cât și fiziologice (sarcina, extremele de vârstă), traumatisme (arsuri extinse), și, nu în ultimul rând, factori iatrogeni: tratamentele prelungite cu antibiotice cu spectru larg, tratamentele cu chimioterapice și corticosteroizi pentru pacienții cu cancer și transplantați, utilizarea de catetere, mai ales a celor pentru alimentarea parenterală, sonde, proteze vasculare, intervenții chirurgicale, spitalizarea prelungită**^{31,32,4}.

Infecțiile fungice invazive sunt în creștere printre infecțiile nosocomiale. În 1996, un studiu la nivel național efectuat în USA, desfășurat în cadrul programului SCOPE (the Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance surveillance system of nosocomial bloodstream infections in U.S. hospitals) identifică speciile de Candida ca una dintre cele mai frecvente cauze de septicemii la pacienții spitalizați. **Printre factorii predispozanți implicați sunt citați: pacienții imunodeprimați, cu diverse forme de cancer, utilizarea antibioticelor cu spectru larg de acțiune, utilizarea cateterelor centrale**³³.

Din datele obținute din 180 spitale din USA care au participat la NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance system), 27.200 izolate fungice asociate cu infecții nosocomiale au fost raportate între ianuarie 1980-aprilie 1990. Dintre acestea, 19.621 (72,1%) au fost specii de Candida. Pacienții **imunocompromiși sunt cei mai expuși riscului de candidemii**³⁴.

Datorită factorilor de risc asociați cu infecțiile nosocomiale, se așteaptă în viitor ca **frecvența infecțiilor**

fungice nosocomiale să crească. **Aceste infecții sunt dificil de diagnosticat și sunt cauză de morbiditate și mortalitate ridicată, în ciuda tratamentului antifungic³⁵.**

Infecțiile fungice sistemice reprezintă o problemă în creștere la pacienții vârstnici. Dintre cauze se enumeră: terapia imunosupresoare, îngrijirea în unitățile de terapie intensivă, prezența de diverse dispozitive protetice³⁶. Candiduria este mai frecventă la pacienții vârstnici cu diabet zaharat, cateterizați urinar și cu antecedente de tratamente antibiotice³⁷.

Antibioticele inhibă flora bacteriană normală și permit Candida să prolifereze, mai ales la nivelul tractului gastrointestinal. Sulfonamidele scad capacitatea fungicidă a neutrofilelor³⁸, tetraciclina, doxiciclina și aminoglicozidele s-a demonstrat că scad capacitatea de fagocitare a neutrofilelor^{39,40}.

Factorii care pot oferi o cale de intrare a Candida spp. în sistemul vascular la pacienții susceptibili includ utilizarea drogurilor intravenoase⁴¹, administrarea parenterală de fluide, cateterul de polietilenă⁴². Implantarea materialelor protetice, mai ales a valvelor cardiace artificiale, este de asemenea asociată cu creșterea incidenței infecțiilor cu Candida⁴³.

Chirurgia tractului gastrointestinal este bine cunoscută ca factor predispozant al candidozelor sistemice⁴⁴. Este posibil ca pierderea integrității tractului gastrointestinal în urma unor boli sau a chimioterapiei citotoxice să creeze o poartă de trecere pentru Candida din lumenul gastrointestinal în sânge⁴⁵.

Infecțiile fungice la pacienții transplantați constituie o importantă cauză de morbiditate și mortalitate. Candida spp. și Aspergillus spp. sunt responsabile pentru majoritatea infecțiilor fungice invazive. Incidența infecțiilor fungice variază în funcție de organul transplantat: la pacienții cu transplant de ficat s-a raportat o incidență crescută a infecțiilor cu Candida, la pacienții cu transplant pulmonar o incidență crescută a infecțiilor cu Aspergillus. Studii epidemiologice recente sugerează o urgență a speciilor rezistente de Candida⁴⁶.

Bibliografie

- ALEXOPOULOS CJ, MIMS CW, BLACKWELL M.: *Introductory Mycology*, 4-th ed. John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y. 1996.
- FROMTLING RA, RHODES JC, DIXON DM.: Taxonomy, classification and morphology of the fungi. In MURRAY PR, editor in chief. *Manual of Clinical Microbiology*. Volume 1. 8th ed. Washington D.C (USA): ASM PRESS; 2003:1653-9.
- ODDS FC.: *Candida and Candidosis*. Leicester University Press 1979; 92-113.
- MITCHELL TG.: *Medical mycology*. In JAWETZ, MELNICK, & ADELBERG'S *Medical Microbiology*. Twenty-third edition, International Edition 2004. ed. McGraw-Hill Asia.
- KWON-CHUNG KJ, LEHMAN D, GOOD C, MAGEE PT.: Genetic evidence for role of extracellular proteinase in virulence of *Candida albicans*. *Infect Immun*. 1985; 49:571-5.
- SCHALLER M, KORTING HC, HAMM G, HUBE B.: *Candida*

albicans-secreted aspartic proteinases modify the epithelial cytokine response in an in vitro model of vaginal candidiasis, *Infect Immun*, 2005;73(5):2758-65.

7. HUBE B.: Possible role of secreted proteinases in *Candida albicans* infections, *Rev Iberoam Micol*, 1998;15(2):65-8.

8. GUSTAFSON KS, VERCELLOTTI GM, BENDEL CM, HOSTETTER MK.: Molecular mimicry in *Candida albicans*. *J Clin Invest* 1991. 87:1896-902.

9. STURTEVANT J, CALDERONE R.: *Candida albicans* adhesins: Biochemical aspects and virulence, *Rev Iberoam Micol*. 1997;14(3):90-7.

10. HOSTETTER MK.: Adhesins and ligands involved in the interaction of *Candida* spp. with epithelial and endothelial surfaces. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7(1):29-42.

11. MAREȘ M.: *Cercetări privind diagnosticul de laborator și inițierea terapiei etiologice în infecțiile levurice*. Teză de doctorat. Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T.Popa" Iași; 2005.

12. TRONCHIN G, BOUCHARA JP, ANNAIX V, ROBERT R, SENET JM.: Fungal cell adhesion molecules in *Candida albicans*. *Eur J Epidemiol* 1991; 7(1):23-33.

13. CALDERONE RA, LINEHAM L, WADSWORTH E, SANDBERG AL. Identification of C3d receptors on *Candida albicans*. *Infect Immun* 1988; 56:252-8.

14. GILMORE BJ, RETSINAS EM, LORENZ JS, HOSTETTER MK. An iC3b receptor on *Candida albicans*: structure, function and correlates for pathogenicity. *J Infect Dis* 1988; 157(1):38-46.

15. SILVA TM, GLEE PM, HAZEN KC.: Influence of cell surface hydrophobicity on attachment of *Candida albicans* to extracellular matrix proteins. *J Med Vet Mycol*. 1995;33(2):117-22.

16. GLEE PM, CUTLER JE, BENSON EE, BARGATZE RF, HAZEN KC.: Inhibition of hydrophobic protein-mediated *Candida albicans* attachment to endothelial cells during physiologic shear flow. *Infect Immun*. 2001;69(5):2815-20.

17. APETREI IC, MALIC LI, MAREȘ M, MIHAESCU T.: Alertă fungică. *Fungi and Mycotoxins* 2007;1(1):15-22.

18. GRILLOT R.: *Les mycoses humaines: demarche diagnostique*. Editions scientifiques et medicales Elsevier, Paris, 1996 ; 29-32.

19. JABRA-RIZK MA, FALKER WA, MEILLER TF.: Fungal biofilms and drug resistance. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(1):14-9.

20. D'ENFERT C.: Biofilms and their role in the resistance of pathogenic *Candida* to antifungal agents. *Curr Drug Targets*. 2006;7(4):465-70.

21. CHANDRA J, ZHOU G, GHANNOUM MA.: Fungal biofilms and antimycotics. *Curr Drug Targets*. 2005;6(8):887-94.

22. MISHRA NN, PRASAD T, SHARMA N, PAYASI A, PRASAD R, GUPTA DK, SINGH R.: Pathogenicity and drug resistance in *Candida albicans* and other yeast species. A review. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2007;54(3):201-35.

23. MALIC LI, APETREI IC, MAREȘ M. Biofilmele fungice: strategii de supraviețuire. *Fungi and Mycotoxins*. 2007;1(1):7-14.

24. MAIER N.: *Patologie cutanată*. Casa cărții de știință, 1999, Cluj Napoca; vol.II:29-34.

25. GRILLOT R, LEBEAU B, AMBROISE-THOMAS P.: Mycologie médicale, Infections à *Candida* et à levures. In EYQUEM A, ALOUF J, MONTAGNIER L, editors. *Traité de microbiologie clinique*. Padoue, Italie: Piccin Nuova Libreria S.p.A.; 1998:1136-42.

26. CALDERONE R, DIAMOND R, SENET JM, WARMINGTON J, FILLER S, EDWARDS JE.: Host cell-fungal cell interactions. *J Med Vet Mycol*. 1994;32(Suppl 1):151-68.

27. LYMAN CA, WALSH TJ.: Phagocytosis of medically

- important yeasts by polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1994;62:1489-93.
28. PATTERSON-DELAFIELD J, MARTINEZ RJ, LEHRER RI.: Microbicidal cationic proteins in rabbit alveolar macrophages: A potential host defense mechanism. *Infect Immun*. 1980;30:180-192.
 29. LEHRER RI.: Host defense mechanisms against disseminated candidiasis. *Ann Intern Med*. 1978;89:91-106.
 30. POWDERLY WG.: Fungal infections in patients infected with HIV. *Mo Med*. 1990;87:348-350
 31. HAZEN KC, HOWELL SA.: Candida, Cryptococcus and other yeasts of medical importance. In MURRAY PR, editor in chief. *Manual of Clinical Microbiology*. Volume 1. 8th ed. Washington D.C (USA): ASM PRESS; 2003:1693-704.
 32. WINN W JR, ALLEN S, JANDA W, KONEMAN E, PROCOP G, SCHRECKENBERGER P.: *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Sixth ed. USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
 33. WRIGHT WL, WENZEL RP.: Nosocomial candida: epidemiology, transmission, prevention. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(2):411-25.
 34. JARVIS WR. Epidemiology of nosocomial infections, with emphasis on Candida species. *Clin Infect Dis* 1995;20(6):1526-30.
 35. PERLROTH J, CHOI B, SPELLBERG B.: Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol*. 2007;45(4):321-46.
 36. KAUFFMAN CA, HEDDERWICK SA.: Treatment of systemic fungal infections in older patients: achieving optimal outcomes. *Drugs Aging*. 2001;18(5):313-23.
 37. HEDDERWICK S, KAUFFMAN CA.: Opportunistic fungal infections: superficial and systemic candidiasis. *Geriatrics* 1997;52(10):50-4, 59.
 38. LEHRER RI.: Inhibition by sulfonamides of the candidacidal activity of human neutrophils. *J Clin Invest*. 1971;50:2498-505.
 39. FORSGREN A, SCHMELING D, QUIE PG.: Effect of tetracycline on the phagocytic function of human leukocytes. *J Infect Dis*. 1974;130:412-5.
 40. FERRARI FA, PAGANI A, MARCONI M, STEFANONI R, SICCARDI AG.: Inhibition of candidacidal activity of human neutrophil leukocytes by aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 1980;7:87-8.
 41. BISBE J, MIRO JM, LATORRE X, MORENO A, MALLOLAS J, GATELL JM, DE LA BELLACASA JP, SORIANO E.: Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: Report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1992;15:910-23.
 42. NIELSEN H, STENDERUP J, BRUUN B.: Fungemia in a university hospital 1984-1988. Clinical and mycological characteristics. *Scand J Infect Dis*. 1991;23:275-82.
 43. EDWARDS JE JR.: Candida species. In MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S *Principles & Practice of Infectious Diseases*, 5th edition; 2000:2656-8.
 44. EDWARDS JEJ, FILLER SG.: Current strategies for treating invasive candidiasis: Emphasis on infections in nonneutropenic patients. *Clin Infect Dis*. 1992;14(Suppl 1):S106-S113.
 45. COLE GT, HALAWA AA, ANAISSIE EJ.: The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: From the laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis*. 1996;22(Suppl 2):S73-S88
 46. SILVEIRA FP, HUSAIN S.: Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol*. 2007;45(4):305-20.

EFECTE NEDORITE ALE MANIPULĂRII MEDICAMENTOASE A UNOR MECANISME FIZIOLOGICE

Cu referire la terapia sindromului metabolic

MIRCEA CUCUIANU, IOANA BRUDAȘCĂ

Disciplina de Biochimie Clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu
Hațieganu” Cluj Napoca

Rezumat

Se prezintă pe baza datelor din literatură câteva încercări de rezolvare medicamentoasă a cât mai multora din anomalii care alcătuiesc sindromul metabolic. Interferând însă cu procesele fiziologice, astfel de tentative s-au soldat și cu efecte nedorite. Așa de exemplu, inhibarea proteinei de transfer a esterilor de colesterol (CETP) prin administrarea compusului sintetic Torcetrapib (Pfizer) a dus la creșterea nivelului plasmatic de HDL colesterol, dar a crescut și mortalitatea, mai probabil prin blocarea unei căi adiționale de eliminare a colesterolului. S-a mai arătat că efectele favorabile ale fibraților asupra metabolismului lipidic se asociază cu o reducere a sintezei de acizi biliari, care împreună cu eliminările biliare crescute de colesterol duc la formarea unei bile litogene. Inactivarea lipid fosfatazei PTEN a prelungit persistența fosfatidilinozitol-3,4,5 trifosfatului, scăzând rezistența la insulină, dar favorizând din nefericire dezvoltarea proceselor proliferative hepatice la șoarecii astfel tratați. Administrând pacienților obezi preparatul sintetic Rimonabant, un blocant al receptorilor diencefalici CB1 ai sistemului endocannabinoid s-a obținut o reducere marcată a apetitului și o scădere cu 5-10% a greutatei în decurs de un an, semnalându-se însă și o creștere a incidenței unor stări depresive și anxioase cu risc de suicid. Antagonizarea citokinei TNF α cu anticorpi monoclonali (Infliximab, Adalimumab), a atenuat reacțiile inflamatorii, dar scăzând imunitatea a crescut riscul unor infecții cu germeni oportuniști. Administrarea experimentală a unor compuși care interferează cu fixarea acizilor grași pe anumite proteine intracelulare (FABPs) din adipocite și macrofage a redus rezistența la insulină și a atenuat aterogeneza la șoarecii cu deficit de apoE. În lipsa unor studii clinice de durată nu se poate însă exclude riscul apariției unor efecte adverse.

Cuvinte cheie: Torcetrapib, fibrați, lipid fosfataza, anticorpi monoclonali antiTNF α , Rimonabant, FABPs.

UNWANTED EFFECTS OF PHARMACOLOGICALLY MANIPULATING CERTAIN PHYSIOLOGICAL MECHANISMS

With special reference to the therapy of the metabolic syndrome

Summary

Data in the literature reporting attempt to correct most disorders occurring in the metabolic syndrome, by pharmacologically manipulating certain physiological mechanisms, and thereby producing unwanted effects are shortly presented. Actually, inhibition of cholesterol ester transfer protein (CETP) by Torcetrapib (Pfizer) led to an increase in plasma HDL-cholesterol level, but increased mortality, probably by blocking an additional pathway of reverse cholesterol transport. Also, the beneficial effects of fibrates on lipid metabolism are associated with an impaired synthesis of bile acids, which together with enhanced biliary excretion of cholesterol would produce a

lithogenic bile. Inactivation of the lipid phosphatase PTEN prolonged the persistence of phosphatidylinositol-3,4,5 triphosphate thereby decreasing insulin resistance, but unfortunately enhancing proliferative processes in the liver of PTEN inactivated mice. Rimonabant, a blocker of hypothalamic CB1 receptors of the endocannabinoid system greatly reduced appetite and led to a 5-10% reduction of body weight after one year, but also favoured the development of depressive or anxious states involving risk of suicide. Antagonizing the cytokine TNF α by means of monoclonal antibodies (Infliximab, Adalimumab) led to a marked attenuation of inflammation, while depressing immunity and thereby promoting the development of opportunistic infections. Several synthetic compounds that interfere with fatty acids binding to certain intracellular proteins (the FABPs) within adipocytes and macrophages reduced insulin resistance and attenuated atherogenesis in apo E deficient mice. In the absence of sustained clinical trials one cannot exclude the risk of unwanted effects caused by the above mentioned compounds.

Key words: Torcetrapib, fibrates, lipid phosphatases, monoclonal antibodies against TNF α , Rimonabant, FABPs.

În intenția de reduce polipragmazia s-au efectuat încercări de găsim a unor medicamente capabile să reducă cât mai multe din anomalii care alcătuiesc sindromul metabolic (1). Interferând cu procesele metabolice fiziologice, câteva din încercările amintite s-au soldat și cu efecte nedorite.

Prezentul referat se limitează la prezentarea datelor din literatură fără a comenta asupra profesionalismului și a eticii relației dintre cercetare, marea industrie farmaceutică și medicii curanți care prescriu medicamentele produse de industria amintită.

Inhibarea proteinei de transfer a esterilor de colesterol (CETP) de către preparatul sintetic Torcetrapib a produs o creștere a nivelului plasmatic de HDL-colesterol, dar și a mortalității

Colesterolul neesterificat scos din celule, inclusiv din celulele spumoase din placa aterosclerotică, se încarcă la suprafața particulelor de HDL proaspăt eliberate din ficat și din celulele intestinului subțire. Supraîncărcarea suprafeței HDL cu colesterol și implicit oprirea captării în continuare a colesterolului și transportului acestuia spre ficat în vederea eliminării prin bilă este prevenită prin două mecanisme: a) formarea esterilor de colesterol sub acțiunea enzimei lecitincolesterolaciltransferază (LCAT), moleculele hidrofobe ale acestor esteri trecând spre miezul particulei de HDL și eliberând suprafața particulei care devine capabilă să capteze alte molecule de colesterol neesterificat; b) transferul neenzimatic al esterilor de colesterol din HDL spre particulele de VLDL și IDL bogate în trigliceride și dotate cu apo B. Acest proces este mediat de către o proteină hidrofobă – proteina de transfer al esterilor de colesterol (CETP), iar esterii de colesterol cedați din HDL sunt înlocuiți cu trigliceride care vor fi însă hidrolizate sub acțiunea lipazei hepatice. Se favorizează astfel captarea hepatică a esterilor de colesterol pe două căi, și anume prin captarea particulelor de HDL dotate cu apo A1 și prin receptorii reglabili pentru particulele de IDL și LDL dotate cu apoB100 (2-5).

În cazurile de hipertrigliceridemie se amplifică schimbul esterilor de colesterol din HDL și LDL spre particulele bogate în trigliceride, respectiv VLDL și IDL, iar trigliceridele ajunse prin acest schimb în HDL și LDL vor

fi îndepărtate prin hidroliză sub acțiunea lipazei hepatice, rezultând particule de HDL mai delipidate și particule de LDL mai mici și mai dense. Se generează astfel dislipidemia aterogenă caracteristică sindromului metabolic (6-8).

De notat că o creștere a fluxului de acizi grași liberi (AGL) ajunși pe calea venei porte din țesutul adipos intraabdominal hipertrofiat la ficat va stimula nu doar sinteza hepatică de trigliceride incluse în VLDL, dar și pe cea de CETP (9) și de lipază hepatică (10).

La o primă impresie, transferul esterilor de colesterol mediat de CETP duce la scăderea „colesterolului bun” (HDL colesterol) și la creșterea „colesterolului rău” (cel din VLDL, IDL și LDL).

Pornind de la o astfel de concepție, cercetătorii de la firma Pfizer au sintetizat un compus denumit Torcetrapib, care inhibă activitatea CETP, și care, administrat iepurilor într-un experiment de 2-3 săptămâni, a produs de fapt o creștere a HDL colesterolului. Inițierea unui trial clinic incluzând 15 000 subiecți urmărește timp de 18-20 de luni s-a dovedit a fi însă un eșec de proporții și un adevărat șoc, deoarece administrarea de Torcetrapib a crescut mortalitatea (82 decese în lotul tratat cu statine și Torcetrapib față de 51 de decese în lotul tratat doar cu statine. Evident că loturile studiate erau alcătuite din subiecți cu factori de risc cardiovascular). Ca urmare, acest studiu a fost oprit (11).

Probabil că eșecul înregistrat ar fi fost mai puțin surprinzător dacă s-ar fi ținut cont de articolele care relatează o incidență crescută a bolii coronariene la subiecți japonezi cu mutații în CETP și care prezentau totodată nivele mult crescute ale HDL colesterolului (12). Riscul cardiovascular era și mai exprimat dacă deficitul în activitatea CETP se asocia cu un deficit genetic de lipază hepatică (13). Se poate deduce că terapia cu Torcetrapib bloca o cale adițională de eliminare a colesterolului, respectiv calea mediată de particulele conținând apo B100 și captate în receptorii reglabili, iar creșterea nivelului plasmatic de HDL colesterol semnala o perturbare severă a mecanismelor de captare în ficat și de eliminare prin bilă a colesterolului.

Apare în mod evident că semnificația nivelului plasmatic de HDL colesterol trebuie concepută doar în dinamică, cu alte cuvinte este mai importantă eficiența particulelor de HDL în procesul de transport în revers al colesterolului, decât nivelul plasmatic al acestor particule.

De notat că eșecul terpiei cu Torcetrapib a jucat un rol major în modificarea concepției despre semnificația nivelelor plasmatic de HDL colesterol și despre importanța fiziologică a transferului esterilor de colesterol între diversele clase de lipoproteine. Avându-se în vedere că dezvoltarea dislipidemiei aterogene este condiționată de o sinteză hepatică crescută de VLDL trigliceride, o abordare mai logică a prevenirii unei astfel de situații ar consta în combaterea hipertrigliceridemie endogene.

Fibrații, activarea PPAR- α , scăderea nivelului de trigliceride, creșterea eliminărilor de colesterol și formarea unei bile litogene

Fibrații (fenofibrat, bezafibrat, gemfibrozil) acționează prin activarea unor receptori nucleari cunoscuți sub denumirea prescurtată de PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptors- α). De menționat că peroxizomii sunt corpusculi celulari bogăți în oxidaze și peroxidaze implicate în oxidarea acizilor grași cu lanț lung de atomi de carbon. Acțiunea PPAR- α nu se limitează însă la reglarea activității peroxizomilor, ci intervin și în modularea la mai multe nivele a metabolismului lipidic, acționând ca factori de transcripție și facilitând sau restrângând expresia unor gene cu rol în metabolism.

Între efectele recunoscute ale activării PPAR- α sunt de menționat creșterea expresiei unei proteine transportoare de acizi grași (fatty acids translocase, FAT), precum și a enzimelor acilCoA sintetază și carnitin - palmitoil transferază. Accelerând captarea acizilor grași liberi (AGL) în celule și oxidarea lor în musculatură, miocard și ficat se reduce cantitatea de acizi grași disponibili pentru sinteza trigliceridelor. Totodată fibrații precum și acizii grași omega 3 din oleul de pește amplifică transcripția genei pentru lipoproteinlipază (LPL) și reprimă expresia apo CIII cu rol de inhibare a activității lipolitice în plasmă. Se ajunge astfel la creșterea activității LPL și la reducerea trigliceridemie și pe această cale (14). Ca urmare se limitează schimburile între esterii de colesterol din HDL și LDL și trigliceridele din VLDL și IDL, prevenindu-se generarea dislipidemiei aterogene fără a fi nevoie de inhibare farmacologică cu Torcetrapib a CETP.

Din păcate activarea PPAR- α de către fibrați se soldează și cu represia enzimelor colesterol 7 α hidroxilază și sterol 27 hidroxilază, cu rol în sinteza acizilor biliari pornind de la colesterol. Reducându-se producția acestor detergenți biologici, se ajunge la un raport defavorabil între eliminările crescute de colesterol și scăderea concentrației de acizi biliari cu rol de menținere în suspensie a colesterolului în bilă. Generarea unei astfel de bile litogene ar putea explica creșterea riscului pentru dezvoltarea litiazei biliare (calculi de colesterol) în cazul pacienților tratați cu fibrați (15)

Modularea activității unor lipid fosfataze cu posibilă acțiune antidiabetică, dar implicând riscul pentru proliferări maligne

Se știe că transducția semnalului dat de insulină

inițiat de autofosforilarea receptorilor insulinei se continuă cu o cascadă de fosforilări, având ca rezultat translocarea transportorului de glucoză (GLUT-4) dintr-un rezervor intracelular spre membrana celulară, facilitându-se captarea și internalizarea glucozei din circulație. Pe parcursul secvenței de fosforilări se activează enzima fosfatidilinozitol 3 kinaza (PISK), generându-se compusul fosfatidil inozitol-3,4,5 trifosfat (PtdIns(3,4,5)P3). Acesta reglează localizarea și activitatea enzimelor care asigură în continuare transducția semnalului dat de insulină (16,17).

S-a constatat că efectele insulinei pot fi atenuate în mod fiziologic prin intervenția unor lipid fosfataze, care îndepărtând grupări fosfat din PtdIns(3,4,5)P3 îi limitează efectul stimulator asupra cascadei de fosforilări (18). O primă astfel de lipid fosfatază luată în studiu a fost fosfoinozitol 3 fosfataza, cunoscută și sub denumirea de fosfatază și homolog de tensină pe cromozomul 10 (pe scurt PTEN), care îndepărtează fosfatul din poziția 3 a PtdIns(3,4,5)P3. Supraexpresia PTEN în culturi de adipocite a produs o reducere cu 50-70% a captării intracelulare a glucozei în condiții de stimulare cu insulină, iar o microinjecție cu anticorpi anti PTEN a produs o creștere evidentă a translocării spre membrană a transportorului de glucoză GLUT-4 (19). În mod logic s-a considerat că inactivarea PTEN ar accentua și ar prelungi transducția semnalului dat de insulină și respectiv ar diminua rezistența la insulină în vivo.

Studiile in vivo s-au bazat pe inginerie genetică, respectiv pe inactivarea genei care codifică PTEN. Aplicând acest procedeu șoarecilor genetic rezistenți la insulină (șoareci ob/ob sau db/db) s-a constatat o scădere spectaculoasă a insulinemiei și o netă corectare a rezistenței la insulină (18, 21). Din păcate suprimarea completă a activității PTEN în ficatul animalelor s-a soldat cu o creștere dramatică a proliferării celulare, iar 100% din șoarecii homozigoți PTEN -/- au dezvoltat tumori hepatice după 18 luni (20). Deși în cazul heterozigoților Pten +/- sau în cazurile de inactivare a PTEN în musculatură sau țesutul adipos nu s-a ajuns la proliferări tumorale, s-a considerat că inactivarea PTEN (un important supresor al proliferării maligne) constituie un factor de risc inacceptabil, și nu s-a trecut la încercări de studiere a efectelor inactivării PTEN la subiecții umani cu rezistență la insulină.

Nivelele intracelulare de PtdIns(3,4,5)P3 sunt controlate și de o altă lipid fosfatază care îndepărtează fosfatul din poziția 5 a PtdIns(3,4,5)P3, dar întrucât această enzimă este dotată cu grupări SH2 i s-a atribuit denumirea de SHIP2. Ca și în cazul inactivării PTEN, scoaterea din funcție a SHIP2 se soldează cu o potențare a răspunsului la insulină, dar spre deosebire de PTEN, inactivarea SHIP2 nu duce la o proliferare exagerată a celulelor și nu favorizează o activitate oncogenă. Ca urmare se încearcă la ora actuală prepararea unor inhibitori cu greutatea moleculară redusă care să poată fi administrați pacienților.

Rimonabant, blocarea receptorilor CB1 ai sistemului endocannabinoid, scăderea poftei de mâncare și a poftei de viață

Deoarece obezitatea și în special cea abdominală joacă un rol important în dezvoltarea sindromului metabolic, s-au elaborat variate procedee de reducere a excesului ponderal, iar preparatul Rimonabant a apărut a fi soluția ideală, întrucât reducea în mod dramatic apetitul, iar pacienții slăbesc fără a fi chinuți de senzația de foame. S-a pornit de la observația conform căreia consumatorii de canabis dezvoltă hiperfagie și de la cercetările care au demonstrat existența unui sistem endocanabinoid. Endocanabinoidele sunt mediatori lipidici care acționează prin intermediul unor receptori CB1 din hipotalamus și sistemul limbic, accentuând senzația de foame (22,23).

Acționând ca blocant selectiv al receptorilor endocanabinoizi CB1 din diencefal, preparatul sintetic Rimonabant a produs o reducere marcată a apetitului, iar pacienții slăbeau fără efort, reducându-și greutatea corporală cu 5-10% în decurs de 2 ani.

Studii clinice și de laborator au mai demonstrat că Rimonabantul atenuează impactul factorilor de risc metabolic, acționând independent de efectele sale asupra sistemului nervos central și blocând receptorii endocanabinoizi din adipocite și hepatocite. De notat în acest sens că activarea receptorilor endocanabinoizi din țesutul adipos reduce producerea de adiponectină și lipoproteinlipază, iar la nivelul ficatului stimulează sinteza de acizi grași. Toate aceste efecte sunt abolite de către Rimonabant care apare astfel ca fiind terapia de elecție a sindromului metabolic (25).

Din păcate s-au acumulat observații conform cărora terapia cu Rimonabant se asociază cu dezvoltarea unor stări depresive și/sau anxioase, mai ales la cei cu predispoziții, ajungându-se uneori la suicid. De fapt, incidența stărilor depresive sau a anxietății a fost de 2,5 ori și respectiv de 3 ori mai mare la pacienții tratați cu Rimonabant față de grupul de control care primea placebo (25,26).

Astfel de observații atrag atenția asupra faptului că, alături de medicația serotoninergică, sistemul endocanabinoid intervine în medierea unor acțiuni antidepressive și anxiolitice, asigurând o stare de relativ confort psihic. Ca urmare, se recomandă ca pacienții tratați cu Rimonabant să fie ținuti sub observație în vederea detectării unei eventuale tendințe la depresie.

Atenuarea proceselor inflamatorii prin antagonizarea citokinelor și riscul dezvoltării unor infecții oportuniste

Sindromul metabolic evoluează în asociere cu un proces inflamator de mică intensitate (inflamație moacă) care se accentuează pe măsura dezvoltării leziunilor vasculare de natură aterosclerotică. Un rol patogenetic major este jucat de citokinele proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF α) eliberate de țesutul adipos intraabdominal hipertrofiat și infiltrat cu macrofage. Ajunse în ficat pe cale portală împreună cu un exces de acizi grași, aceste citokine determină sinteza și eliberarea unor reactanți de fază acută ca proteina C reactivă (CRP), fibrinogen, α 1 antitripsină și inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI-1). Ajunse la nivelul endoteliilor vasculare, citokinele proinflamatorii, în special TNF α determină o disfuncție endotelială cu caracter protrombotic, constând din expunerea de factor tisular la suprafața celulelor endoteliale, internalizarea și degradarea trombomodulinei (cu

rol în activarea sistemului anticoagulant al proteinei C), precum și accelerarea sintezei și eliberării de factor von Willebrand și PAI-1. Detalii și referințe cu privire la dezvoltarea unor stări protrombotice în sindromul metabolic pot fi găsite în volumul Hemostaza (27).

Ca urmare, se ridică problema posibilei eficiențe a unei terapii de antagonizare a citokinelor în cazul pacienților cu sindrom metabolic, mai ales că o astfel de terapie s-a dovedit utilă în boli evoluind cu o inflamație persistentă, ca poliartrita reumatoidă, inflamații cronice ale intestinului, fibroze pulmonare, spondilita anchilozantă (28).

Neutralizarea TNF α prin anticorpi monoclonali, așa cum sunt preparatele Infliximab și Adalimumab (terminația „mab” indicând „monoclonal antibody”) sau blocând receptorii acestei citokine prin proteine de sinteză (Etanercept) a atenuat inflamația. De subliniat însă că la concentrații ridicate de antagoniști ai TNF α se poate ajunge la o deprimare a imunității având ca urmare dezvoltarea unor infecții cu germeni oportuniști, precum și o reactivare a tuberculozei. Pe de altă parte, inhibarea interleukinei-1(IL-1) cu ajutorul preparatului Anakinra (Kinert, Amgen) - o versiune recombinantă a inhibitorului natural al IL-1 s-a dovedit în măsură să atenueze procesele inflamatorii, fără a favoriza dezvoltarea unor infecții sau a unor procese maligne. Ca urmare, preparatul Anakinra a fost acceptat pentru utilizare în clinică (28).

Preparate care interferă cu legarea acizilor grași cu lanț lung de atomi de carbon pe anumite proteine intracelulare, cu rol de transport a compușilor hidrofobi prin citosolul adipocitelor și macrofagelor, reduc rezistența la insulină și limitează dezvoltarea leziunilor aterosclerotice la șoarecii cu deficit de apo E. Astfel de preparate nu au fost încă testate în studii clinice

S-a dovedit încă din 1972 că proteine extrase din citoplasma celulelor mai multor organe leagă cu mare afinitate acizii grași neesterificați cu lanț lung de atomi de carbon din plasmă (29). Între astfel de proteine care leagă și transportă acizii grași hidrofobi prin citosol (fatty acids binding proteins, FABPs) s-au identificat diferite izoforme, ca de exemplu L-FABP (în ficat), I-FABP (în intestin), H-FABP (în miocard), A-FABP (adipocite), E-FABP (epidermă), IL-FABP (ileon), B-FABP (creier), M-FABP (mielină) și T-FABP (testicul).

În realitate, această diferențiere este relativă și înșelătoare, deoarece nici una dintre aceste izoforme nu este exclusiv specifică unui anumit tip de celule, iar majoritatea țesuturilor exprimă mai multe din aceste izoforme. De exemplu, adipocitele și macrofagele exprimă A-FABP cât și E-FABP, iar inactivarea A-FABP ar duce la o supraexpresie compensatoare a E-FABP. Trebuie de asemenea precizat că lângă acizii grași cu lanț lung de atomi de carbon FABPs leagă și alți compuși hidrofobi, cum sunt acil-CoA, eicosanoizi, lizofosfolipide și chiar gliceride. Acționând în calitate de „solubilizanți”, FABPs facilitează tranzitul prin citosolul apos al celulelor asigurând accesul compușilor transportați la organitele celulare. Ca urmare,

compușii transportați de FABPs contribuie la: a) remanierea lipidelor din membrană; b) interacțiunea cu sistemele enzimatic specifice metabolismului lipidic; c) sinteza de gliceride care se depun și se stochează sub formă de picături; d) acționează în calitate de liganzi la nivelul unor receptori nucleari (30, 31).

Nu s-a lămurit încă mecanismul intim prin care traficul intracelular de acizi grași legați de FABPs este dirijat spre oxidare în microsomi și/sau mitocondrii, spre sinteza de trigliceride sau spre refacerea membranelor celulare. Se poate însă bănuî că sub acțiunea stimulilor transmiși prin liganzi (hormoni, acizi grași, produși de metabolism) au loc modificări conformaționale la nivelul proteinelor din organele celulare, sporindu-li-se afinitatea pentru FABPs și recrutând cu prioritate acizii grași în complexul funcțional solicitat, în funcție de starea de nutriție și de nevoile energetice. Pe de altă parte, s-a dovedit că sinteza de FABPs este reglabilă. Așa de exemplu, o alimentație bogată în lipide se asociază cu o creștere a producției de FABP în intestin (I-FABP), în ficat (L-FABP) și în adipocite (A-FABP), în timp ce efortul fizic crește sinteza de H-FABP în miocard și musculatură (30).

Intervenția FABPs în bolile metabolice a fost studiată pe șoareci prin tehnici de inginerie genetică. Între numeroasele variante experimentale sunt de remarcat cele care au demonstrat că șoarecii genetic obezi supuși unei diete bogate în lipide, dar cărora li s-au inactivat A-FABP și E-FABP în adipocite și macrofage nu dezvoltă rezistență la insulină, diabet de tip 2 sau steatoză hepatică. Și mai ilustrativă este observația efectuată pe șoareci cu deficit genetic de apo E (apo E^{-/-}), o anomalie extrem de aterogenă. Inactivându-se genele pentru A-FABP și E-FABP s-a constatat că acești șoareci apo E^{-/-} dezvoltă o surprinzătoare reducere a aterogenezei. De notat că la șoarecii A-FABP^{-/-} și E-FABP^{-/-} se reduce activitatea lipazei hormonodependente în adipocite, iar macrofagele își reduc capacitatea de captare și includere a esterilor de colesterol, diminuându-se totodată secreția de citokine (31).

Astfel de rezultate experimentale au stimulat cercetări pentru obținerea unor inhibitori ai A-FABP cu greutate moleculară redusă, sintetizați pornind de la carbazoli sau indoli, iar preparatul BM 309403 a redus în mod evident extensia leziunilor aterosclerotice la șoarecii apoE^{-/-} (31). În lipsa unor studii clinice de durată este însă prematur să se excludă riscul apariției unor efecte nedorite.

Cele câteva exemple prezentate privitor la posibilele efecte nefavorabile ale unor medicamente sugerează că progresele chimiei aplicate în industria farmaceutică ar trebui completate de cunoștințe temeinice în domeniul fiziologiei și patologiei. De altfel, detectarea efectelor nedorite și elucidarea cauzelor care le-au produs sporesc cunoștințele în domeniul mecanismelor patogenetice.

Totodată, problemele ridicate de terapia medicamentoasă a sindromului metabolic atrag atenția și

subliniază importanța adoptării unui stil de viață care prin dietă, exerciții fizice și evitarea stărilor de stres psihic să încetinească progresiunea deteriorării metabolice.

Bibliografie

- GRUNDY SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nature Reviews/ Drug Discovery* 2006; 5:295-309
- HILL SA, MCQUEEN MJ. Reverse cholesterol transport. A review of the process and its clinical implications. *Clinical Biochemistry* 1997;30(7):517-525
- LEWIS GF, RADER DJ. New insights of the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96(12):1221-1232
- FIELDING CJ, FIELDING PE. Molecular physiology of the reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995; 36:221-228
- TALL AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res* 1993;34:1255-1274
- LAGROST L, GAMBERT P, LALEMANT C. Combined effect of lipid transfer and lipase on gradient gel, patterns of human plasma LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994, 14: 1327-1337
- BARTER PJ, RYE KA. Cholesteryl ester transfer protein, high density lipoprotein and arterial disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12:377-382
- MAN CJ, YEN FT, GRANT AM, BEHAIN BE. Mechanism of plasma cholesteryl ester transfer in hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1991; 88:2059-2066
- DULLAART RPF, SLUITER WJ., DIKKENSCHIE LD., HOOGENBERG K, VAN TOL A. Effect of adiposity on plasma lipid transfer protein activities. *Eur J Clin Invest*, 1994, 24, 188-194
- SCHNEIDER JG, VON EYNATTEN M, SCHIEKOFFER S, NAWROTH PP., DUGI K. A. Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo. *Diabetes Care*, 2005, 28, 2181 – 2186
- PEARSON H. News: Pfizer's good cholesterol heart drug fails in clinical trials. When good cholesterol turns bad. *Nature* 2006; 444, 794-795
- ZHONG S, SHARP DS, GROVE JS, BRUCE C, YANO K, CURB DJ, TALL AR. Increased coronary heart disease in Japanese American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest* 1996; 97:2917-2923
- HIRANO KS., YAMASHITA S, KUGA Y, SAKAI N, NOZASHI S, et al. Atherosclerotic disease in marked hyperalpha lipoproteinemia: combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglycerid lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15: 1849-1856
- FRUCHARD JP, DURIEZ P, STAELS B. Peroxisome proliferation-activated receptor alpha activators regulate gene governing lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:245-267
- FRUCHARD JP, DURIEZ P. PPAR- α and atherosclerosis from basic research to clinical applications. *Proceedings of the 13th International Atherosclerosis Symposium held in Kyoto, Japan between 28 September and 2 October 2003. International Congress series Elsevier* 1262 (2004), VII pp 25-29
- SCHULMAN I. Cellular mechanism of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-176
- SALTIEL DR, KAHN CR. Insulin signaling and the regulation

of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806

18. LAZAR DF, SALTIEL AR. Lipid phosphatase as drug discovery targets for type 2 diabetes. *Nature Reviews/Drug Discovery* 2006; 5:333-342

19. TANG X, POWELKA AM, SORIANO NA, CZECH MP, GUILHERME A. PTEN but not SHIP2 supresses insulin signalling through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280:22523-22529

20. HORIE Y, SUZUKIA, KATAOKA E, SASAKI T, HAMADA K, MIZUNO K, HASEGAWA G ET AL. Hepatocyte specific PTEN deficiency results in steatohepatitis and hepatocarcinoma. *J.Clin Invest* 2004; 113: 1174-1183

21. BUTLER M, MCKAY RA, POPOFF IJ, GAARDE WA., WITCHELL D, MURRAY SF, DEAN NM, BHANOT S., MONIA BP. Specific inhibition of PTEN expression reverses hyperglycemia in diabetic mice. *Diabetes* 2002; 51:1028-1034

22. DI MARZO V, MATIAS J. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neurosci* 2005; 8: 585-589

23. BLACK SC. Cannabinoid receptor antagonists and obesity. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:389-394

24. DESPRES JP, GOLAY A, SJOSTROM L. Rimonabant in obesity. Lipid Study Group. Effects of Rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J*

Med 2005;353:2121-2134

25. CHRISTENSEN R, KRISTENSEN PK, BARTELS EM, BLIDDAL H, ASTRUP A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta -analysis of randomised trials. *Lancet* 2007; 370:1706-1713

26. MITCHELL PB, MORRIS MJ. Depression and anxiety with rimonabant. Editorial. *Lancet* 2007; 370:1671-1672

27. CUCUIANU M, TRIF I, CUCUIANU A. *Hemostaza*. Biochimie, fiziopatologie, clinică. Editura Dacia Cluj 1994

28. MC CULLOCH CA, DOWNEY GP, EL-GABALAWY H. Signalling platforms that modulate the inflammatory response: new targets for drug development. *Nature Reviews/Drug Discovery* 2006; 5:864-875

29. OCKNER RK, MANNING JA, POPPENHAUSEN RB, HO WK. A binding protein for fatty acids in cytosol and intestinal mucosa, liver, myocardium and other tissues. *Science* 1972; 177: 56-58

30. STORCH J, THUMSER AEA. The fatty acids transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochem Biophys Acta* 2000; 1486: 28-44

31. FURUHASHI M, HOTAMISIGIL GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic disease and potential as drug targets. *Nature Reviews/ Drug Discovery* 2008; 7: 489-503

BIOFILMELE, ȚINTĂ PENTRU NOI CHIMIOTERAPICE?

LAURA SIMON, MONICA JUNIE

Catedra de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Rezumat

Majoritatea microorganismelor se regăsesc în mediul înconjurător sub formă de comunități numite biofilme. Acestea pot fi formate din bacterii, fungi, protozoare și alte organisme înconjurate de o matrice de polimeri extracelulari.

Biofilmele sunt implicate în colonizarea dispozitivelor medicale, producând infecții severe cu morbiditate și mortalitate ridicate. Chimioterapicele obișnuite sunt ineficiente împotriva acestor comunități bacteriene.

Descoperirea comunicării dintre bacterii, numită ‘Quorum sensing’ (QS), oferă noi posibilități de combatere a formării biofilmelor.

Unul dintre agenții patogeni mai frecvent implicați în producerea biofilmelor și în colonizarea dispozitivelor medicale este Staphylococcus aureus. Infecțiile produse de Staphylococcus aureus devin tot mai dificil de tratat, datorită rezistenței crescute la chimioterapice.

Cuvinte cheie: biofilme, Staphylococcus aureus, chimioterapice.

BIOFILMS, TARGET FOR NEW CHIMIOOTHERAPICS?

Summary

The vast majority of microorganisms live in their natural environment in protective communities known as biofilms. A biofilm community can include bacteria, fungi, protozoa and other organisms encased in an extracellular polysaccharide.

Biofilm related infections are serious complications connected to the use of medical devices, which often result in morbidity and mortality. Currently available therapeutic agents are often ineffective in fighting bacterial biofilm formation and fail to eradicate infections.

The discovery of an interbacterial communication system called ‘Quorum sensing’ (QS) opens new opportunities to interfere with the development of biofilms.

Staphylococcus aureus is among the leading pathogens causing bloodstream infections able to form biofilms on host tissue and indwelling medical devices and to persist and cause disease. Infections caused by *S. aureus* are becoming more difficult to treat because of increasing resistance to antibiotics.

Key words: biofilms, *Staphylococcus aureus*, chemotherapies.

Multă vreme microbiologii au evidențiat proprietățile diverselor bacterii studiind comportamentul populațiilor bacteriene dezvoltate dintr-o singură celulă bacteriană pe diverse medii de cultură. Aceste așa-numite bacterii planctonice au fost utilizate pentru a studia efectul inhibitor al antibioticelor și dezinfectantelor.

În natură însă, 99% dintre bacterii formează biofilme - agregate celulare compuse din milioane de bacterii cu rezistență crescută la antibiotice. Studiul biofilmelor constituie interesul comun al cercetătorilor din diferite

domenii: microbiologi, chimiști, ingineri, datorită faptului că sunt importante atât în context medical, cât și industrial.

Cu toate că biofilmele sunt larg răspândite în natură și în multe cazuri benefice, cercetările vizează infecțiile cronice asociate implantelor medicale, infecțiile urechii medii, ale prostatei, pneumonii, osteomielite etc.

Biofilmele pot invada orice suprafață solidă (lentile de contact, catetere, sonde, proteze, pacemaker). Cel mai cunoscut biofilm este placa dentară de pe suprafața smalțului dentar^{1,2}. Biofilmele pot conține o singură specie

bacteriană, fungică, parazită sau specii diferite care trăiesc în sinergie. Orice bacterie poate forma biofilme dacă se atașează de suprafețe inerte. Biofilmele sunt implicate în peste 80% dintre infecțiile bacteriene umane, mare parte a acestor infecții fiind produse de către bacterii oportuniste³.

Formarea biofilmelor presupune o succesiune de evenimente controlate genetic, incluzând atașarea de suprafețe, formarea de microcolonii și apoi expansiunea comunității bacteriene. Rezultatul este formarea unei arhitecturi complexe, care protejează bacteriile de răspunsul imun al gazdei și de substanțele antimicrobiene⁴.

Formarea biofilmelor începe cu adeziunea microorganismului de substrat, adeziune mediată de forța gravitațională, forțe van der Waals, interacțiuni electrostatice și hidrofobe. Dacă interacțiunea dintre bacterie și substrat persistă suficient de mult, au loc reacții specifice între structurile bacteriene de suprafață și substrat, rezultând o interacțiune permanentă și ireversibilă. O dată atașate de substrat, microorganismele încep să se dividă și secretă o matrice de polimeri extracelulari (extracellular polymeric substance = EPS), care înconjoară microorganismele și conferă stabilitate biofilmului.

Compoziția EPS diferă în funcție de agentul microbial și de condițiile de mediu pe care acesta le întâlnește. Majoritatea acestor polimeri sunt polizaharide formate din glucoză, galactoză, manoză și fructoză, dar conțin și fragmente proteice, lipide și de acizi nucleici⁵.

Studiile recente folosind tehnicile de microscopie confocală au demonstrat că biofilmele sunt structuri înalt organizate, colecții de comunități bacteriene înconjurate de o matrice de polimeri extracelulari și separate printr-o rețea de canale de apă care furnizează celulelor nutrienți și, în același timp, permite eliminarea substanțelor nefolositoare. Aceste comunități bacteriene aderă la suprafețe naturale sau artificiale, având o arhitectură favorabilă interacțiunilor de tip celulă-celulă prin intermediul semnalelor de comunicare sau a schimburilor intercelulare de material genetic și metabolic⁶.

Matricea înconjurătoare este produsă de către celule și protejează biofilmul în cazul expunerii la radiații UV, soluții acide, deshidratare, salinitate excesivă, fagocitoză și agenți antimicrobieni, făcând posibilă rezistența biofilmului în diverse condiții de mediu. Prin asocierea mai multor specii bacteriene, capacitatea de adaptare a biofilmului crește, supraviețuind în cele mai ostile condiții de mediu⁷.

Odată format, biofilmul este rar distrus de mecanismele de apărare ale gazdei. S-a estimat că bacteriile care formează biofilme sunt de 20-1000 de ori mai rezistente la acțiunea antibioticelor, comparativ cu bacteriile planctonice. Cauzele acestei rezistențe sunt următoarele:

- EPS inhibă pătrunderea antibioticelor în interiorul biofilmului;
- Matricea conține enzime (ex: beta-lactamaze) care degradează antibioticele;
- Bacteriile de la suprafața biofilmului sunt diferite

fenotipic de cele din interiorul biofilmului. Celulele de suprafață sunt metabolic active, se divid intens, pe când cele din profunzime sunt într-o stare "dormantă", rezistente la acțiunea antibioticelor. Dacă celulele din straturile superficiale sunt distruse, celulele profunde devin active și refac straturile distruse⁸.

Studiile efectuate au pus în evidență faptul că peste 40% dintre proteinele de la nivelul peretelui celular diferă la bacteriile planctonice comparativ cu cele din biofilme, făcând dificilă acțiunea antibioticelor. Cercetările au urmărit să identifice factorii genetici responsabili de formarea biofilmului. Fenotipul biofilmului este definit ca fiind paternul de proteine caracteristice biofilmului și nu bacteriei planctonice⁹.

Multe infecții produse de *Staphylococcus aureus* se asociază cu existența biofilmelor.

S. aureus formează biofilme pe suprafața cateterelor și a protezelor producând infecții grave și dificil de tratat. Biofilmele de *S. aureus* au fost întâlnite și în cazul endocarditelor, osteomielitelor sau chiar și în infecțiile cutanate. Biofilmele de *S. aureus* sunt mai rezistente la acțiunea antibioticelor comparativ cu formele planctonice ale aceleiași bacterii, ceea ce impune introducerea de noi antibiotice care să inhibe enzimele specifice produse de biofilme.

Descoperirea comunicării dintre bacterii a schimbat percepția generală despre microorganisme. În locul limbajului, bacteriile folosesc molecule semnal care sunt eliberate în mediul înconjurător. Termenul de 'Quorum sensing' (QS) este folosit pentru a descrie fenomenul prin care acumularea de molecule semnal furnizează unei singure celule informații privind densitatea bacteriană. În prezent sunt descrise mai multe sisteme QS la diferite bacterii patogene și la algele marine.

QS permite bacteriilor să-și coordoneze comportamentul. Deoarece condițiile de mediu se schimbă rapid, bacteriile trebuie să răspundă la fel de rapid. Aceste răspunsuri permit adaptarea la condițiile nutritive ale mediului, lupta împotriva altor microorganisme care au nevoie de aceeași nutrienți și evitarea substanțelor nocive pentru bacterii. Pentru bacteriile patogene este important ca în timpul infectării unei gazde să își exprime virulența, pentru a scăpa de mecanismele de apărare ale organismului gazdă¹⁰.

Bacteriile folosesc diferite molecule pentru a comunica. Unele specii bacteriene au mai multe sisteme QS, folosind diferite molecule semnal care au rolul cuvintelor, fiecare având diferite înțelesuri¹¹.

Cercetările asupra QS au aplicații largi, în special în controlul bacterian prin interferarea cu sistemele semnal. Multe bacterii folosesc QS pentru a controla exprimarea genelor responsabile de producerea bolii. Dacă sistemul QS este blocat, se pot preveni diverse infecții bacteriene¹².

Cascada reglatoare, reprezentată de sistemul Agr (accessory gene regulator) răspunde la prezența

extracelulară a unor peptide-semnal (*autoinducing peptide* or AIP) care, ca și alte molecule de QS, sunt produse în timpul creșterii, acumulându-se în interiorul celulei până se ajunge la o anumită concentrație capabilă să activeze sistemul Agr. Există 3 clase de AIP: I, II și III, pe care Malone și colab au reușit să le sintetizeze prin tehnica ADN recombinant, demonstrând rolul lor de semnale funcționale de QS¹³.

Stafilococii prezintă 2 sisteme QS care se controlează unul pe celălalt. La *S. aureus* și *S. epidermidis* gena *agr* (caracteristică stafilococilor) controlează exprimarea unor toxine și a unor factori de virulență. Un al doilea posibil sistem QS stafilococic este *luxS*, întâlnit și la alte bacterii Gram-pozitive, dar și Gram-negative. Spre deosebire de alte sisteme QS descrise la bacterii Gram-negative, *agr* și *luxS* mai degrabă inhibă decât induc virulența tulpinilor din cadrul biofilmului, inhibând și formarea biofilmului. *agr* favorizează detașarea biofilmului, iar *luxS* reduce aderența celulă-celulă. Activitatea QS este observată mai ales în stadiile inițiale ale infecției și în condiții optime de mediu. **Rămâne de demonstrat dacă controlul QS ar putea reprezenta o nouă țintă pentru noi antibiotice**¹⁴.

Blocarea mecanismelor de QS, având drept consecință inhibarea formării biofilmelor, poate fi realizată de RIP (RNAIII-inhibiting peptide), un heptapeptid care inhibă sistemul *agr*/TRAP. TRAP este o proteină de 21kDa care controlează expresia toxinelor și a reglatorului *agr*, astfel că în absența exprimării TRAP, bacteria nu produce toxine și nici boală (așa cum s-a determinat prin teste făcute pe diverse tulpini de *S. aureus* și *S. epidermidis*). Cercetările indică faptul că mutantele TRAP negative nu formează biofilme, deci TRAP ar putea fi util ca și agent terapeutic.

Balaban și colab. au demonstrat efectul sinergic RIP-antibiotice (teicoplanină). **Acestea au fost injectate intraperitoneal la șobolani cu infecții de cateter cu MRSA ATCC 43300.** S-a observat că biofilmul este bine format încă din a doua zi de după implantarea cateterului, fiind posibilă tratarea animalului începând cu ziua 2. Excizarea cateterului în ziua a 10-a a demonstrat că tratamentul cu RIP a fost eficient împotriva biofilmului. Tratamentul cu RIP a fost mai eficient atunci când a fost administrat în mai multe doze, în concluzie reducerea biofilmului depinde de durata tratamentului și de doza administrată. RIP administrat în doze mici, dar combinat cu teicoplanina, are efecte mai bune decât dacă cele două se administrează separat. Rezultatele sunt încurajatoare pentru includerea RIP în categoria agenților terapeutici ai infecțiilor asociate dispozitivelor medicale¹⁵.

O altă combinație efectuată de Domenico și colab. a fost RIP cu BisEDT (Bismuth etanedithiol), o substanță care previne formarea biofilmelor. Cele două substanțe au fost utilizate pentru prevenirea infecțiilor de cateter, atât cu tulpini sensibile, cât și rezistente la antibiotice de *S. aureus* și *S. epidermidis* la șobolani. Combinația BisEDT–

RIP a redus încărcătura bacteriană la nivele nedetectabile, astfel că această combinație ar putea fi de mare utilitate în acoperirea dispozitivelor medicale pentru prevenirea infecțiilor stafilococice¹⁶.

Numeroase organisme din mediul marin prezintă diferite strategii de apărare împotriva colonizării bacteriene și a formării biofilmelor. Mai mulți cercetători au pus în evidență faptul că o macroalgă roșie de pe coasta de S-E a Australiei, *Delisea pulchra*, produce substanțe chimice cu activitate citotoxică, antimicrobiană, antiplasmodială. Aceste substanțe sunt încapsulate în vezicule care ajung pe suprafața algei în concentrații care inhibă dezvoltarea multor procariote. Această algă roșie produce peste 20 de furanone (numite și fimbriolide). Dintre acestea, s-a demonstrat că 3 metil-5brom-metilen-2-furanona interferează cu sistemul QS și inhibă colonizarea bacteriană a macroalgei. Alte substanțe chimice inhibă activitatea enzimelor HIV-1-RT (HIV-1-revers-transcriptaza), PKC (protein kinaza C) și TK (tirozin kinaza) și sinteza IL-1 (interleukina-1)¹⁷.

La nivelul biofilmelor există populații bacteriene cu fenotipuri diferite numite "variante". Unele variante de *S. aureus* prezintă modificări la nivelul sistemului Agr. Sistemul Agr deține un rol important în patogenizarea *S. aureus* și în dezvoltarea biofilmului. Ca răspuns la concentrațiile crescute ale moleculelor de semnal, Agr inhibă expresia adezinelor de suprafață (ca de exemplu fibrinogen-binding protein) care mediază atașarea de alte celule sau de suprafețe inerte. De asemenea, agr induce secreția factorilor de virulență care produc detașarea de suprafețe, precum delta-toxine, și enzime precum proteaze și hemolizine. Este explicabil faptul că unele specii de stafilococi cu mutații la nivelul genei *agr* formează biofilme foarte rezistente, atât în vitro cât și în vivo, comparativ cu tulpinile sălbatice¹⁸.

Yarwood și colab au studiat activitatea hemolitică a variantelor din structura biofilmelor evidențiind trei subpopulații: nehemolitice (cu defecte la nivelul *agr*), hemolitice (Agr pozitiv) și hiperhemolitice (Agr pozitiv). Variantele dominante numeric au fost cele non-hemolitice care prezentau mutații la nivelul *agr* și *sarU* (gena activatoare a *agr*).

Stafilococii cu rezistență intermediară la glicopeptide izolați frecvent de la nivelul protezelor și cateterelor sunt predominant agr negativi.

LaPlante și Mermel au studiat in vitro activitatea daptomicinei și vancomicinei împotriva biofilmelor de *S. aureus* și *S. epidermidis* pe un model de cateter venos central. După 72 de ore de expunere la antibiotice, efectul bactericid al daptomicinei și vancomicinei a fost evident, atât pe *S. aureus* cât și pe *S. epidermidis*. Astfel, daptomicina și vancomicina pot fi considerate în continuare arme de luptă împotriva infecțiilor de cateter^{19,20}.

Alejandro Toledo Arana, studiind biofilmele formate de *S. aureus*, a demonstrat prezența enzimei Pnp (Polynucleotide phosphorylase) care reglează acumularea

principalelor exopolizaharide implicate în formarea biofilmului la aceste bacterii.

Horstkotte și colab au studiat sinteza unei adevizine: PIA (polysaccharide intercellular adhesin) de către diferite tulpini aparținând speciilor de stafilococi: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. sciuri*, *S. hominis*, *S. haemolyticus* și *S. simulans*. Rezultatele au arătat că distribuția și cantitățile de PIA diferă de la o specie de stafilococ la alta, la unele fiind evidențiate cantități semnificative de PIA, în timp ce la altele cantitățile sunt reduse sau absente (*S. sciuri*)²¹.

Bibliografie

1. LI Y., TANG N., ASPIRAS M., et al.: A quorum-sensing signaling system essential for genetic competence in *Streptococcus mutans* is involved in biofilm formation, *J. Bacteriol*, 2002, 184, 2699-708.
2. ECKERT R., YARBROUGH D. K., ANDERSON M., et al.: Targeted Killing of *Streptococcus mutans* by a Pheromone-Guided "Smart" Antimicrobial Peptide, *Antimicrob. Agents Chemother*, 2006, 50, 3651-57
3. BURMOLLE M., WEBB J., RAO D., et al.: Enhanced biofilm formation and increased resistance to antimicrobial agents and bacterial invasion are caused by synergistic interactions in multispecies biofilms, *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72: 3916-23
4. STOODLEY L., COSTERTON W., STOODLEY P.: Bacterial biofilms: from the Natural environment to infectious diseases, *Nature Reviews Microbiology*, 2004, 2, 95-108
5. DONLAN R., COSTERTON J.: Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms, *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15(2):167-193
6. PARSEK M., SINGH P.: Bacterial Biofilms: an Emerging Link to Disease Pathogenesis, *Annu Rev Microbiol*, 2003, 57:677-701
7. STOODLEY P., SAUER K., DAVIES D, et al.: Biofilms as complex differentiated communities, *Annu Rev Microbiol*, 2002, 56:187-209
8. THOMAS J., NAKAISHI L.: Managing the complexity of a dynamic biofilm, *J Am Dent Assoc*, 2006, 137:10S-15S
9. JAMES D. BRYERS: Medical biofilms, *Biotechnol Bioeng*, 2008, 100(1):1-18
10. YARWOOD J., BARTELS D., VOLPER E.: Quorum Sensing in *Staphylococcus aureus* Biofilms, *J Bacteriol*, 2004, 186: 1838-50
11. STEPHAN SCHAUDER S., BASSLER B.: The languages of bacteria, *Antimicrob. Agents Chemother*, 2008, 52:198-203
12. BASSLER B.: How bacteria talk to each other: Regulation of gene expression by quorum sensing, *Curr. Opin. Microbiol.*, 1999:582-7
13. MALONE C., BOLES B., HORSWILL A.: Biosynthesis of *Staphylococcus aureus* Autoinducing Peptides by Using the *Synechocystis* DnaB Mini-Intein, *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73:6036-44
14. KONG K., VUONG C., OTTO M.: *Staphylococcus aureus* quorum sensing in biofilm formation and infection, *Int J Med Microbiol*, 2006, 296:133-9
15. BALABAN N., CIRIONI O., GIACOMETTI A., et al.: Treatment of *Staphylococcus aureus* Biofilm Infection by the Quorum-Sensing Inhibitor RIP, *Antimicrob. Agents Chemother*, 2007, 51:2226-9
16. DOMENICO P., GURZENDA E., GIACOMETTI A.: BisEDT and RIP act in synergy to prevent graft infections by resistant staphylococci, *Peptides*, 2004, 25:2047-53
17. WRIGHT A., DE NYS R., ANGERHOFER C., et al.: Biological Activities and 3D QSAR Studies of a Series of *Delisea pulchra* (cf. *fimbriata*) Derived Natural Products, *J. Nat. Prod.*, 2006, 69 (8):1180 -7
18. YARWOOD J., PAQUETTE K., TIKH I., et al.: Generation of virulence factors variants in *Staphylococcus aureus* biofilms, *J Bacteriol*, 2007, 189:7961-7
19. LAPLANTE K., MERMEL L.: *In vitro* activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on staphylococcal biofilms in a central venous catheter model, *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(8):2239-46
20. MASCI C., ALDER T., SILVERMAN, J.: Bactericidal Action of Daptomycin against Stationary-Phase and Nondividing *Staphylococcus aureus* Cells. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2007;51:4255-4260
21. HORSTKOTTE M., STEPANOVIC S., LANG M., et al.: Structural comparison of biofilms formed by *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and other coagulase-negative staphylococci, *J Thromb Haemost*, 2007, 5:2886-96.

SISTEME RADIOLOGICE DIGITALE INTRAORALE- MIJLOACE MODERNE DE ANALIZĂ RADIOLOGICĂ A CÂMPULUI PROTETIC

RADU-ANDREI MOGA

Catedra de Odontologie, Facultatea de Medicină Dentară, U.M.F. "Iuliu Hațieganu"

Rezumat

Sistemele radiologice digitale au început să se impună în ultimii ani din ce în ce mai mult în practica clinică curentă. Dintre acestea, cele mai des utilizate sisteme în cadrul medicinei dentare sunt reprezentate de sistemele radiologice digitale intraorale, și anume : RVG și PSP.

Cuvinte-cheie: radiologie digitală, sesor RVG, sensor PSP, plan protetic, software imagistic.

INTRAORAL DIGITAL RADIOLOGICAL SISTEMS – MODERN METHODS OF RADIOLOGICAL ANALYSIS OF THE PROSTHETIC FIELD

Summary

Digital radiological systems became in the last years more and more frequent in current clinical practice. Two of those systems, often used in dentistry are RVG and PSP intraoral digital radiological systems.

Key words: digital radiology, RVG sensor, PSP sensor, prosthetic plan, imaging software.

Succesul unui tratament protetic este condiționat de alcătuirea unui plan protetic. Prin planul de tratament se justifică din punct de vedere medical și legal alegerea tratamentului protetic într-un caz anume (14).

Evaluarea dintelor stâlpi și a câmpului protetic, pentru conceperea planului de tratament protetic fix, este realizată într-o primă etapă prin intermediul examenului radiologic, digital sau analogic, care furnizează o serie de informații care nu sunt utilizate întotdeauna în totalitate (în cazul imaginii radiologice digitale). Această evaluare a dinților stâlpi este atât calitativă, respectiv gradul de integritate a structurii analizate, cât și cantitativă, stabilindu-se valorile numerice ale diferitelor dimensiuni măsurate pe imaginea radiologică, în cazul sistemelor radiologice digitale (3,14).

Inițial examenul radiologic are rolul de a stabili numărul, forma, direcția, lungimea rădăcinilor și caracterele canalului radicular. Radiografia retroalveolară izometrică trebuie considerată că singura metodă obligatorie pentru diagnostic, pentru stabilirea metodei de tratament conservativ sau chirurgical, cât și eventualele tehnici terapeutice de efectuat în diferitele complicații apărute, astfel de exemplu în cazul complicațiilor carei dentare care

depășesc stadiul pulpar și când există suspiciunea afectării segmentului apical al rădăcinii, al parodonțiului sau al osului alveolar (4,5).

Examenul radiologic este singurul care decide dacă mai poate să fie păstrat sau nu un dinte și de aceea devine indispensabil înaintea oricărei decizii de extracție dentară. Radiografia dentară mai oferă date utile asupra corectitudinii și eficienței tratamentului endodontic și chirurgical al cariilor complicate (4).

Sistemele radiologice digitale s-au impus în ultimii ani ca o alternativă la sistemele radiologice analogice. Aceasta s-a datorat în primul rând avantajelor oferite de imaginea radiologică digitală, ușurinței de manevrare a tehnicii radiologice digitale, cât și datorită economiei de timp pe care o oferă (2,6).

Sistemele radiologice digitale utilizate frecvent în medicina dentară se clasifică astfel :

- Sisteme radiologice digitale intraorale:
 - radioviziograful, RVG
 - plăcuțele cu fosfor, PSP
- Sisteme radiologice digitale extraorale:
 - sistem panoramic digital,

- sistem panoramic și cefalometric digital,
- sistem imagistic digital integrat 3dMD (tehnica imagistică digitală non-invazivă extraorală).
- Sisteme radiologice digitale 3D:
 - sistem imagistic digital integrat 3dMD (tehnica imagistică digitală non-invazivă extraorală).
 - Cone Beam CT Scanner

Două tipuri de radiografii dentare digitale sunt mai frecvent utilizate în practica clinică stomatologică și anume: radiografia endobucală retroalveolară periapicală, realizată cu ajutorul sistemelor digitale intraorale, mai frecvent prin intermediul radioviziografului RVG, și a plăcuțelor cu forfor PSP, și ortopantomografia realizată cu ajutorul sistemelor digitale extraorale. La acestea se mai adaugă și imaginile cross-section și multiplanar, precum și de reconstrucție 3D realizate de CT-ul dentar, și care sunt utilizate cu predilecție în chirurgia maxilo-facială și implantologie.

Componenta de bază a sistemului de radiologie digitală de tip RGV, este reprezentată de către sensorul digital (RGV), care înlocuiește filmul radiologic clasic.

Sensorul digital se împarte în două categorii, și anume senzori digitali intraorali și extraorali.

Elementele componente ale unui sensor digital de tip RGV, fig.1a și 1b, sunt: un ecran de mare sensibilitate, scintilator, fibra optică și sensorul propriu zis, fig.2.



Fig. 1a și 1b.



Fig. 2.

Sensorul digital înregistrează imaginea și o transformă în semnal electric, care este convertit în limbaj binar și în final redată pe monitorul computerului.

Ecranul de mare sensibilitate primește fotonii razelor X și îi convertește în lumina prin fluorescență. Lumina este transmisă inițial fibrei optice și apoi sensorului pentru a crea o imagine. Fibra optică primește impulsul luminos de la scintilator și îl transferă apoi la sensor, blocând fotonii razelor X neconverțiți în impuls luminos de către scintilator, astfel încât să nu deterioreze sensorul sau să creeze zgomot electronic în imagine. Semnalul electronic astfel creat este convertit în semnal digital de către un convertor

(fig.3.), iar imaginea rezultată este afișată pe monitorul computerului. Sensorul este reprezentat în general de cristale de siliciu. În cazul sensorului cu siliciu (CCD), are loc ruperea de către radiația röntgen a legăturilor covalente din cristalele de siliciu, generând o sarcină electrică proporțională cu radiația röntgen incidentă.

Fiecare punct din imagine va avea anumite coordonate (x,y) și o anumită intensitate luminoasă. Codificarea intensității luminoase se face prin atribuirea unui număr binar 0 sau 1. Lungimea cuvântului binar codifică numărul nivelelor de gri, adică rezoluția de contrast.

Pierderea de informație prin digitizarea imaginii radiologice este doar teoretică, pentru că practic ochiul uman percepe doar 16 nuanțe de gri. Procesorul computerului realizează conversia digital-analog și redă pe monitor o imagine radiologică, alcătuită dintr-un anumit număr de pixeli, imaginea fiind la rândul ei o matrice bidimensională ce codifică coordonatele tuturor pixelilor, fiecare pixel având o anumită intensitate pe scara de gri.

Datorită dezvoltării tehnologiei de fabricație s-a putut crește sensibilitatea ecranului și a scintilatorului, astfel putându-se reduce doza de radiație cu 10% până la 40%.

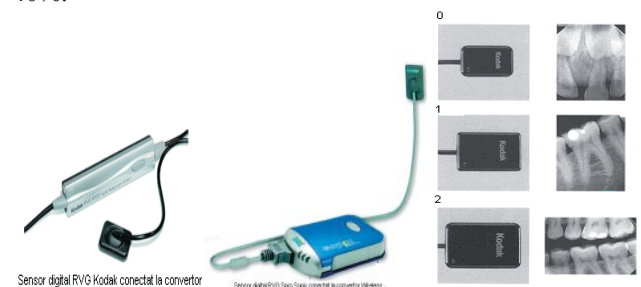


Fig. 4

Sensorul RVG este conectat prin intermediul unui cablu la convertor, care la rândul lui este conectat la computer. Cablul permite o rază de mișcare de 5 m față de computer (fig.3.), iar conectarea la acesta se realizează extrem de ușor fără a fi nevoie de dispozitive speciale, prin intermediul portului USB 2.0, permițându-se obținerea imaginilor în mai puțin de 4 secunde.

Sensorul digital intraoral de tip RVG are în general mai multe mărimi și dimensiuni.

Astfel sistemul Sopro Sopix se prezintă în două mărimi, respectiv I și II (fig.1a.), primul având 1.25 milioane de pixeli iar al doilea peste 2 milioane de pixeli. Cele două tipuri de senzori sunt interșanjabili între ei și au o durată de viață de aproximativ 100 000 de radiografii (25).

Sensorul digital RVG produs de firma Kodak, are în general 3 mărimi, și anume: mărimea 1, universală, folosit pentru radiografii endobucale retroalveolare periapicale, mărimea 2 pentru radiografii digitale de tip endobucale retroalveolare periapicale și bite-wing, și mărimea 0, utilizat în examinări intraorale în stomatologia pediatrică, (fig.4.) (30, 31).

În general dimensiunile sensorilor variază foarte puțin și sunt cuprinse între 22,2 x 30,8 mm (374 mm²), în cazul sensorului de mărime 0, 27,5 x 37,7 mm (660 mm²), în cazul sensorului de mărime 1, și până la 32,2 x 44,1 mm (972 mm²), în cazul sensorului de mărime 2 (30,31).

Dimensiunea matricei, respectiv a pixelilor, variază între: 1,08 milioane (900 x 1200) în cazul sensorului de mărime 0; 1,92 milioane (1200 x 1600) în cazul sensorului de mărime 1; până la 2,76 milioane (1440 x 1920) în cazul sensorului de mărime 2 (30,31).

Rezoluția sensorului digital este exprimată în număr de perechi de linii per milimetru (lp/mm); cu cât valoarea numerică este mai ridicată cu atât rezoluția este mai bună. Actualmente valoarea numerică a lp/mm este de 20 (fig.5-6).

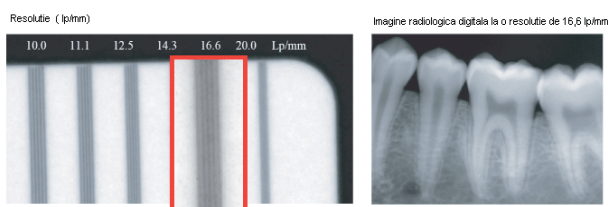


Fig. 5.



Fig. 6.

Această valoare asigură posibilitatea de a se identifica pe imaginea radiologică digitală un ac de dimensiune 0.06-0.08 ISO într-un canal radicular (16). Trebuie însă făcută diferența între rezoluția reală și cea teoretică. Astfel rezoluția teoretică poate ajunge și până la 26,3 - 27,03 lp/mm, în timp ce rezoluția reală este de la 14 - 15 lp/mm până la 20 lp/mm (fig.5.) (29,30,31).

Acest tip de sensor digital poate reduce doza de radiații cu până la 95 % comparativ cu radiologia convențională. De asemenea există diferențe în ceea ce privește reducerea dozei de radiații de până la 40-50 % între tipurile de senzori produse de diferite firme (7,25,26).

Timpul de expunere se reduce extrem de mult putând ajunge la valori cuprinse între 0,03-0,11 secunde (32, 33).

Avantajul major al sensorului de tip RVG este reprezentat de realizarea de radiografii instantanee de mare fidelitate, cu consum mic de timp, aproximativ 4 secunde, și care prin intermediul softului oferit de firma producătoare, permite prelucrarea imaginii radiologice obținute.

Folosind tehnologia Exposure Control System,

sensorul digital RVG compensează și elimină imaginile supra sau subexpuse, putându-se realiza o serie de măsurători ale elementelor anatomice, prezente în aceste imagini, cu ajutorul instrumentelor digitale de măsură oferite de soft (fig. 7.)

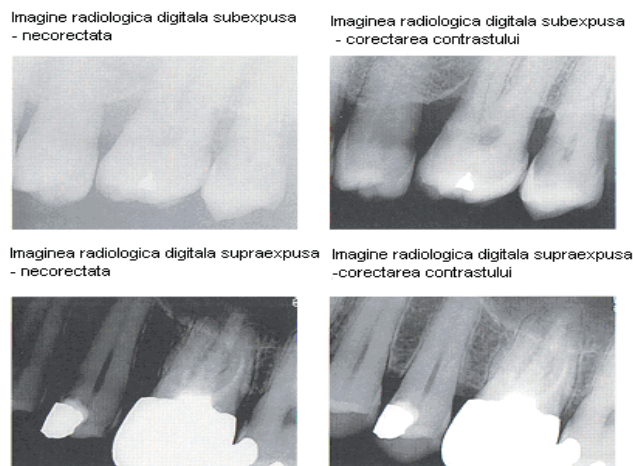


Fig. 7.

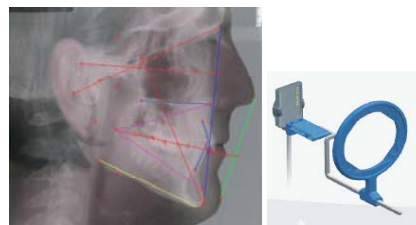


Fig. 8.

Fig. 9.

De asemenea soft-ul utilizat are capacitatea de a oferi valori numerice reale ale dimensiunilor elementelor anatomice măsurate. Singurul aspect care poate influența aceste măsurători este reprezentat de alegerea punctelor de reper pe aceste imagini, precum și dificultatea reproductibilității acestor puncte de reper (fig.8.).

Sensorul este menținut intraoral prin sisteme speciale de fixare de tipul film-holder, care asigură și reproductibilitatea imaginii, precum și respectarea principiilor izometriei și ortoradialității, și este recunoscut de microprocesor (fig.9.)

La noi în țară, dintre sistemele de radiologie digitală intraorală, se utilizează cel mai mult sensorul digital RVG.

Un alt sistem de radiologie digitală intraorală este reprezentat de sistemul de plăcuțe cu fosfor, PSP. Tehnica plăcuțelor cu fosfor, este cunoscută și sub numele de Computed Radiography.

Plăcuțele cu fosfor, PSP, subțiri și flexibile, servesc ca și detectori, captează imaginea radiologică exact ca și filmul radiologic. Procesul de scanare convertește imaginea captată în imagine digitală, iar plăcuțele sunt șterse automat pentru reutilizare.

De asemenea plăcuțele cu fosfor sunt utilizate atât ca și sensori intraorali, cât și ca și sensori extraorali, prezentând o gamă variată de mărimi.

În cazul sistemului digital intraoral cu plăcuțe de fosfor (PSP), elementul de bază este reprezentat de un scanner (fig.11a și b.), care conține un tub de fotomultiplicare care convertește lumina în semnal electric (fig.10.).

În digitizarea imaginii, o proporție optimă semnal-zgomot este importantă pentru a crea imagini de mare fidelitate. Pentru a putea obține acest lucru, aparatele de scanat au distanța luminoasă dintre plăcuța și tubul fotomultiplicator redusă, pentru a reduce zgomotul în cadrul semnalului. Principiul de bază al scannerului este reprezentat de scanarea imaginii prin intermediul unei raze laser care stimulează luminiscență, și care este convertită apoi în semnal electric de către fotomultiplicator (fig.10.).

Scannerul identifică în mod automat mărimea plăcuței cu fosfor, o citește automat, ajustează luminozitatea și contrastul în mod automat, șterge automat plăcuța citită făcând-o gata de refolosire imediat, și apoi o ejectează în mod automat (fig.11a și 11b). De asemenea convertește ușor radiografiile existente pe film radiologic în imagini digitale.

Scanarea plăcuțelor pentru obținerea imaginilor digitale se realizează în 74 sec. în cazul panoramicelor, 95 sec. în cazul cefalometriei și 10,2 sec. în cazul filmelor intraorale.

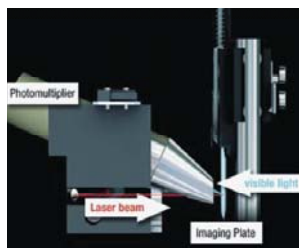


Fig. 10.



a. Scanner - Kodak

Fig. 11. a.



b. Scanner - Digora Optime

Fig. 11. b.



Fig. 12.

Referitor la claritatea imaginii radiologice, se pot observa canale radiculare de 0,06 mm, dispărând în același timp posibilitatea supra- sau subexpunerii imaginii radiologice. Plăcuțele cu fosfor sunt subțiri și mai ușor de poziționat în comparație cu sensorul RVG, putându-se

mula mai ușor pe diferitele elemente anatomiche prezente în cavitatea bucală. Au o rezoluție mai bună decât filmele radiologice de mare viteză, sunt fabricate în mai multe dimensiuni, putând fi utilizate atât în casete flexibile, cât și în casete rigide, pot fi șterse și reutilizate de foarte multe ori, necesitând o expunere mai redusă comparativ cu filmul clasic, și oferind obținerea unei imagini mai rapide decât sistemele analogice, în mai puțin de un minut.

Sunt fabricate în diferite dimensiuni standard, pentru radiografii panoramice - OPT în două mărimi 5x12 și 15x30 cm, pentru cefalometrie în două mărimi 8x10 cm și 18x24 cm, iar pentru radiografiile intraorale periapicale retroalveolare sunt furnizate în cinci mărimi, și anume: nr.0 - 21x31 mm, nr.1 - 24x40 mm, nr.2 - 31x41 mm, nr.3 - 27x54 mm, nr.4 - 57x76 mm.

În general mărimile plăcuțelor cu fosfor sunt codificate pe culori, roșu, galben, albastru și verde, în ordinea crescătoare a mărimilor (fig.12.).

Rezoluția maximă a plăcuțelor este de 6 lp/mm. Radiografiilor panoramice și cefalometrice, 10 lp/mm. în cazul filmelor intraorale. În cazul în care se trece la modulul High Speed, rezoluția se reduce la 4,5 lp/mm în cazul radiografiilor panoramice și cefalometrice și 8 lp/mm în cazul radiografiilor intraorale.

Sistemul cu plăcuțe cu fosfor are avantajul ușurinței poziționării în cavitatea bucală, a procesului de citire care este complet automat și extrem de scurt, fără a necesita alte echipamente, de exemplu de tipul unui dispozitiv de ștergere a imaginii radiologice, de acest lucru ocupându-se scannerul.

Referitor la refolosirea placuțelor, acestea sunt protejate de un săculeț de plastic de unică folosință, dispărând necesitatea utilizării soluțiilor dezinfectante cu mare potențial coroziv și în același timp prelungind durata de viață a plăcuței.

Sistemul de radiologie digitală intraorală cu sensor PSP nu este foarte răspândit la noi în țară, datorită prețului mai ridicat al scannerului, deși prețul de cost al plăcuțelor este redus.

Indiferent de tipul de sistem de radiologie digitală, intraorală sau extraorală, firmele producătoare oferă în general și soft specializat, care are o serie de instrumente digitale pentru măsurare: lungime, densitate și unghiuri, (fig.15.).

Imaginea radiologică digitală obținută poate fi prelucrată prin mărirea parțială a unor zone a imaginii sau o mărire sau micșorare globală a imaginii, precum și modificarea contrastului și a luminozității (fig.7. și fig.13.).

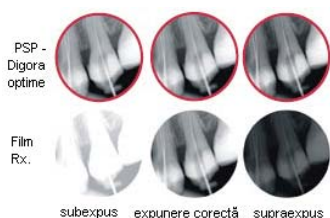


Fig. 13.



Fig. 14.



Fig. 15.

Alte posibilități de prelucrare a imaginilor sunt reprezentate de calibrare, histograma, colorare și stocarea imaginilor în fișa pacientului (fig. 14).

Unele firme oferă și un modul de implantologie, precum și o bibliotecă cu majoritatea tipurilor de implant, apărând facilitatea de suprapoziție peste imaginea radiologică a diferitelor tipuri de implant, alegerea lor, și calibrarea imaginii astfel încât modelul de implant să fie măsurat la gradul exact de mărire a imaginii (fig. 15.). Există posibilitatea integrării în sistemul de comunicare DICOM.

Tipurile de software-uri oferite de către firmele producătoare sunt în număr mare, fiind create atât pentru Windows, cât și pentru Macintosh.

Astfel firma Soredex furnizează pentru sistemul de plăcuțe pe care îl produce un soft, și anume Digora for Windwos 2.5 Dental Imaging Software.

În cazul firmei Kodak, câteva dintre aceste tipuri de software sunt :

- Kodak Dental Imaging Software permite realizarea ajustării contrastului, a luminozității utilizând trei modalități de lucru predefinite, funcție de realizare a unor măsurători calibrate împreună cu funcții complexe de printare și arhivare a imaginilor;

- Kodak Logicon Caries Detector Software extrage anumite date din imaginea radiologică, pe care apoi le compară cu datele existente în baza proprie de date, stabilind apoi un diagnostic;

- Kodak Cosmetic Imaging Module (fostul DICOM) permite realizarea unor simulări ale esteticii care se intenționează să se obțină, precum și ale tratamentelor restaurative;

- Kodak OMS Imaging Software pentru conceperea și realizarea unor planuri de tratament ortodontic și ortognatic;

- Kodak Orhtodontic Imaging Software pentru

realizarea diagnosticului și planului de tratament ortodontic.

De aceea, deși frecvent diferențele între doi examinatori sunt reduse, totuși datele din studii sugerează ca evaluările să se realizeze de către un singur observator pentru a evita discordanțele dintre interexaminatori (17,18,19).

Se preferă însă radiografiile digitale pentru mai multe motive (20,21,22,23):

- abilitatea de a mării radiografia pentru o mai ușoară vedere;

- abilitatea de a ajusta contrastul pentru o mai bună vizualizare;

- ușurința de a realiza măsurători liniare cu ajutorul icoanei liniar (se marchează doar punctul, și apoi de trage linia);

- ușurința de a avea acces imediat la radiografiile înregistrate pe harddisk, ușurința de a le găsi, vedea, transporta;

- eliminarea nevoilor pentru echipamente adiționale, de exemplu negatoscopul (25,26);

- calitatea crescută a imaginii radiologice (24);

- iradierea redusă prin reducerea timpului de expunere;

- posibilitățile de prelucrare a imaginii;

- remedierea ușoară a erorilor;

- posibilitatea de stocare a informațiilor;

- transmiterea de date la distanță;

- aducerea pe monitor a mai multor imagini și studierea lor comparativă;

- se pot duplica imaginile;

- nu se pierde timp;

- nu se pierde spațiu, nemaifiind necesar laboratorul de dezvoltare;

- nu mai sunt pierderi de material (substanțe, filme etc.);

- nu se mai folosesc substanțe chimice.

Bibliografie

1. ACHIMAS A.C. - *Metodologia cercetării științifice medicale*, Edit. Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 1998
2. ATTAELMAN A., BORG E., GRONDAHL H-G, - Digitisation and display of intra-oral films, *Dentomaxillofacial Radiology*, 2000, vol 29, nr.2, pag. 97-102
3. BRATU D, NUSSBAU R. - *Bazele clinice și tehnice ale protezării fixe*, Edit Signata, Timișoara, 2001, pag 50-800
4. FILDAN F., COVALCIC I.M. - *Radiologie Stomatologică, noțiuni de fizică și tehnică radiologică*, Ed Medicală Universitară Iuliu Hațieganu Cluj- Napoca, 1999, pag 60-87.
5. FILDAN F. - *Radiologie stomatologică, patologie dento-maxilară*, Ed Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 2000, pag 42-67.
6. GRONDAHL H. - Digital radiology in dental diagnosis: a critical view. *Dentomaxillofac. Radiol.* 1992, nr.21, pag198-202
7. KIRKOS LT., VANDR RH, LORTON L. Exposure reduction of 96% în oral radiography. *J Am Dent Assoc*, 1986, nr.113. pag.746-750

8. MOYSTAD A, SVANAES D., LARHEIM T., GRONDHAL H. - The effect of cathode ray tube display format on observer performance in dental digitized radiography: comparison with plain films. *Dentomaxillofac Radiol*, 1994, nr.23, pag.206-210.
9. MOYSTAD A., SVANAES DB., LARHEIM TA., GRONDHAL HG. - Effect of image magnification of digitized bitewing radiographs on approximal caries detection: an in vitro study - *Dentomaxillofac Radiol*, 1995, nr.24., pag 255-259
10. PITTS N. - Detection and measurement of approximal radiolucencies by computer-aided image analysis. *Oral Surg Oral Med Pathol*, 1984, nr.58, pag.358-366.
11. PRICE C., ERGUL N. - A comparison of a film-based and direct digital dental radiographic system using a proximal caries model, *Dentomaxillofacial Radiology*, 1997, vol 26, nr 1, pag 45-52
12. PRICE C - The effects of beam quality and optical density on image quality in dental radiograph. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, 1986. nr.62, pag.580-588
13. PRICE C - The effects of kilovoltage, filtration and cone length on the attenuation of a dental X-ray beam by water. *Dentomaxillofac Radiol*, 1981. nr.10., pag.59-63
14. SEVER P. - *Protetica dentară*, vol I, Ed.Medicală, Cluj-Napoca, 2001, pag.29-180
15. SCHARFE WC., NORTONS., FARMAN AG. - Measurement accuracy: a comparison of two intraoral digital radiographic systems, RadioVisioGraphy-S and FlashDent, with analog film. *Dentomaxillofac Radiol*, 1995. nr.24., pag.215-220
16. VANDRE RH., PAJAK JC., FARMAN TT., FARMAN AG. - Technical comparison of seven digital intraoral dental X-ray sensors. *Dentomaxillofac Radiol*, 1997. nr.26, pag.282-283
17. VAN PAPENRECHT F., GEARAETS W., VANDER STELT P., HUISKENS R. - Computer-aided detection of approximal caries in dental radiographs. *Dent maxillofac Radiol*, 1995, nr.24., pag 89-90.
18. VAN DER STELT P. - Improved diagnosis with digital radiography. *Curr Opin Dent*, 1992, nr.2, pag 1-6.
19. VAN DER STELT P. - Computer-assisted interpretation in radiographic diagnosis. *Dent.Clin North Am.*, 1993, 2, 683-696
20. VISER H., AYABAKAN M. - Imaging properties of high resolution film scanners. *Dentomaxillofac Radiol.*, 1998, nr.27., pag.84-85.
21. WENZEL A., GRONNDHAL H. - Direct digital radiography in dental office. *Int Dent J*, 1995, nr.45, pag.27-34
22. WENZEL A. - Computer-aided image manipulation of intraoral radiographs to enhance diagnosis in dental practice: a review. *Int Dental Journal*, 1993, nr.43, pag 99-108.
23. WHITE S.C., GRATT BM, BAUER JG. - A clinical comparison of xeroradiography and film radiography for the detection of approximal caries. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1988, nr.65, pag. 242-248
24. WELANDER U., MCDAVID WD., HIGGINS NM., MORRIS CR. - The effect of viewing conditions on the perceptibility of radiographic details. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1983, nr.56., pag.51-654
25. <URL:<http://www.sopro.acteongroup.com/>> - Sopix-digital system
26. <URL:<http://www.soredexusa.com/>> Presentation-Digoraoptime-digitalssystem-
27. <URL:<http://www.jmorita.mgf.corp.com/>>-Presentation-3DAccutomo-XYZ Slice View Tomograph-J.Morita. MFG. Corp.Kyoto. Japan-
28. <URL:<http://www.qrverona.it/>>Presentation-New Tom 3G 9000-
29. <URL:<http://www.visiodent.com/>> -
30. <URL:<http://www.kodak.com/dental>> -
31. <URL:<http://www.sanexserv.ro/>> -
32. <URL:<http://www.genoray.com/>> -
33. <URL:<http://www.dentinaray.ro/>> -

PEPTIDELE CARDIACE ÎN EFORT LA BOLNAVII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

MARIA ILEA², DUMITRU ZDRENGHEA¹, GYORGY BODISZ², NATALIA GIURGEA¹, LILIANA GHEORGHIU¹, DUMITRU PREDESCU², MARIA BEUDEAN², VICTORIA OSSIAN², ELENA GLIGOR¹, CRISTINA VLAD¹, DANA POP¹, EMIL BOGDAN², RADU ROȘU¹

¹Catedra Cardiologie Recuperare, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Spitalul Clinic de Recuperare, Cluj-Napoca, Cardiologie

Rezumat

Premize. Nivelurile plasmatice atât ale ANP, cât și ale BNP cresc la pacienții cu insuficiență cardiacă în repaus și în timpul efortului.

Scop. Studiul dinamicii peptidelor cardiace (NT-proANP și NT-proBNP) în repaus și în timpul efortului la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă (CMD) și insuficiență cardiacă (IC).

Material și metodă. S-au urmărit 32 de pacienți cu CMD de cauză ischemică (22p) și non-ischemică (10p) și IC clasele NYHA I-IV. Toți pacienții au efectuat test de efort la cicloergometru, limitat de simptome, după protocoale clasice. S-au determinat din sânge venos valorile serice ale NT-proANP și NT-proBNP prin metoda ELISA (VN-ANP < 1940 fmol/ml și BNP < 250 fmol/ml) în repaus și imediat după efortul maximal. Echocardiografic s-au măsurat, înainte de efort, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), diametrul telediastolic al VS (DTDVS) și diametrul atrului stâng (AS).

Rezultate. În repaus NT-proANP a fost de 3588,4±323 fmol/ml, de 1,85 ori mai mare decât VN, în timp ce a NT-proBNP a fost de 788,8±73 fmol/ml, mai mare de 3,19 ori decât valoarea normală. La efortul maximal NT-proANP a fost 5241,9±423 (46% creștere față de valoarea de repaus), în timp ce NT-proBNP a fost de 983,8±87 (24% creștere față de valoarea de repaus).

Valorile NT-proANP de repaus și efort au corelat bine cu capacitatea de efort la bolnavii incluși în clasele I+II NYHA ($r=0.71$) și foarte bine ($r=0.81$) la cei incluși în clasele III+IV NYHA. Pentru NT-proBNP corelația cu capacitatea de efort a fost excelentă, atât pentru clasele NYHA I+II ($r=0.92$), cât mai ales pentru clasele NYHA III+IV ($r=0.98$). Pe de altă parte, nu s-au înregistrat corelații înalt semnificative între valorile serice ale peptidelor cardiace (PC) în repaus și FEVS ($r=0.31$), DTDVS ($r=0.32$), diametru AS ($r=0.37$).

Cuvinte-cheie: peptide cardiace, efort, insuficiență cardiacă.

CARDIAC PEPTIDES DURING EXERCISE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

Summary

Background. Both ANP and BNP plasmatic levels increase in heart failure patients at rest and during exercise.

Aim. To study the dynamics of cardiac peptides (NT-proANP and NT-proBNP) at rest and during exercise in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and heart failure (HF).

Methods. 32 patients with DCM (of which 22 with ischemic etiology and 10 with non-ischemic one) and CHF (NYHA class I-IV) were studied. All patients performed a symptom-limited exercise testing on cycloergometer. Plasmatic values

of NT-proANP and NT-proBNP were determined at rest and at peak effort by ELISA method, normal values (fmol/ml) were NT-proANP<1940 and NT-proBNP<250. Ejection fraction, diastolic diameter of the left ventricle and the left atrial diameter were measured using 2D echo.

Results. At rest, NT-proANP was 3588.4 ± 323 fmol/ml, 1.85 times greater than normal, while NT-proBNP was 788.8 ± 73 fmol/ml, 3.19 times greater than normal.

At peak effort, NT-proANP was 5241.9 ± 423 fmol/ml (46% increase), while that of NT-proBNP was 983.8 ± 87 fmol/ml (24% increased). Rest and exercise value of NT-proANP correlated well with the NYHA I+II patients' effort capacity ($r = 0.71$) and even better with NYHA III+IV patients' effort capacity ($r = 0.81$, $p < 0.01$). Also, rest and exercise value of NT-proBNP correlated well with the NYHA I+II patients' effort capacity ($r = 0.92$, $p < 0.01$) and even better with NYHA III+IV patients' effort capacity ($r = 0.98$, $p < 0.01$). On the other hand, there was no significant correlation between the plasmatic levels of cardiac peptides at rest and during exercise and left ventricle ejection fraction ($r = 0.31$), left ventricle telediastolic diameter, $r = 0.32$) and left atrial diameter ($r = 0.37$).

Key words: cardiac peptide, effort, heart failure.

Introducere

Dozarea PC reprezintă actualmente un mijloc facil și rapid de diagnostic al IC dar și de evaluare a severității și prognosticului acestuia sau a eficienței unor măsuri terapeutice (1,2,3,4,5,6,7). Atât peptidul natriuretic atrial (ANP) secretat la nivel atrial, dar mai ales peptidul natriuretic cerebral (BNP) secretat la nivel ventricular, și-au dovedit utilitatea în practica clinică (2,3,8). Valorile BNP corelează însă „mai strâns” cu disfuncția ventriculară (îndeosebi stângă), acuratețea sa diagnostică și de evaluare a IC fiind considerată crescută în comparație cu cea a ANP (1,2,3,4,5,6,7,8).

La efort peptidele cardiace cresc prin sinteză și eliberare ridicate la nivel atrial sau ventricular (9,10,11,12,13,14,15). Creșterea PC în efort „sensibilizează” diagnosticul de IC în cazul în care valorile de repaus ale acestora sunt la limita superioară a normalului sau în cazul în care intră în discuție creșterea PC de alte cauze: ischemie miocardică, hipertensiune pulmonară, boli cardiace inflamatorii etc. (1,9,10).

Studiile referitoare la comportamentul PC în efort la bolnavii cu IC sunt încă puține, iar rezultatele obținute nu precizează suficient dacă utilitatea determinării lor în timpul efortului este superioară sau are doar valoare adițională față de determinarea PC de repaus (10,11,12,13,14). Pe de altă parte, dacă în repaus determinarea BNP este mai utilă decât cea a ANP, nu s-a studiat încă comportamentul comparativ al celor două PC în efort la bolnavii cu IC, acest studiu fiind nu doar indicat, dar și necesar. O ultimă remarcă referitoare la faptul că actualmente în practica clinică se recurge tot mai mult la determinarea fragmentelor N terminale inactive ale PC, respectiv a NT-proBNP și NT-proANP, care au sensibilitate egală cu cea a BNP și ANP, dar au stabilitate și specificitate crescute în diagnosticul și evaluarea IC (5,8,15,16).

Scopul lucrării de față este de a evalua PC în repaus, dar îndeosebi în efort, la bolnavii cu IC congestivă

secundară disfuncției sistolice, respectiv cardiomiopatiei dilatative.

Material și metodă

Au fost investigați un număr de 32 bolnavi cu CMD și IC, clasele I-IV NYHA. Etiologia a fost ischemică în 22 de cazuri și non-ischemică (îndeosebi idiopatică) în 10 cazuri. Dintre bolnavi 24 au fost bărbați și 8 femei în vârstă de 56 ± 20 ani.

Toți bolnavii au efectuat examinare echo Doppler, fiindu-le determinate FEVS, a cărei valoare a fost obligatoriu <40%, reprezentând criteriul principal de includere în studiu. S-au determinat deasemenea diametrul telediastolic al ventriculului stâng (DTDVS) și diametrul atriului stâng (AS).

Toți bolnavii au fost supuși, după retrocedarea sindromului congestiv (în cazul în care aceștia erau în clasele NYHA III și IV), unui test de efort maximal limitat de simptome, pe cicloergometru după protocoalele clasice - trepte a 25 de W și 3 minute datată.

Valorile plasmatiche ale NT-proBNP și NT-proANP au fost determinate în repaus și la efortul maxim (peak effort), respectiv în primul minut de la terminarea efortului. S-au recoltat probe de sânge venos și, utilizându-se tehnica ELISA, au fost determinate valorile NT-proBNP (VN<250 fmol/ml) și ale NT-proANP (VN<1940 fmol/ml).

Prelucrarea statistică

Prelucrarea datelor s-a făcut în Excel, iar acolo unde acesta a fost depășit s-a apelat la STATVIEW și STATISTICA. Datele continui au fost exprimate ca valori medii $\pm$ DS. Datele categorice au fost exprimate ca procente. Regresia liniară a fost folosită pentru a investiga relația dintre două variabile parametrice. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Rezultate

În repaus NT-proBNP a fost de 788 ± 73 fmol/ml, de 3,19 ori mai mare decât limita superioară a normalului, iar NT-proANP a fost de 3588 ± 323 fmol/ml, depășind de 1,85 ori limita superioară a normalului.

În efort NT-proBNP a crescut la 983 ± 87 fmol/ml (creștere de 24%), iar NT-proANP a crescut la 5241 ± 423 fmol/ml (creștere de 46%). (fig.1).

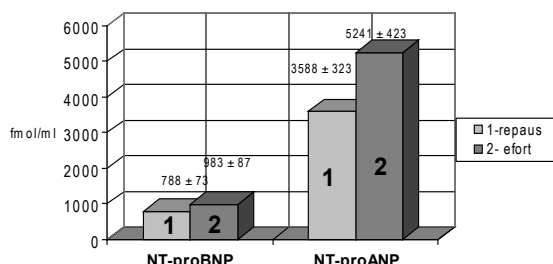


Figura 1. Valoarea peptidelor cardiace în repaus și efort la bolnavii cu insuficiență cardiacă.

Atât NT-proBNP, cât și NT-proANP de repaus și efort, au corelat semnificativ cu capacitatea maximă de efort a bolnavilor, exprimată în METs ($r = 0,91$, respectiv $r = 0,78$). Dacă bolnavii au fost împărțiți în două subgrupe în funcție de încadrarea în clasele NYHA I+II sau III+IV, atunci pentru cei încadrați în clasele NYHA I+II valoarea indicelui de corelație (r) a fost de 0,92 pentru NT-proBNP și 0,71 pentru NT-proANP, iar pentru clasele III+IV NYHA de 0,98 și respectiv 0,81 (tab.I).

Tabelul I. Corelația între peptidele cardiace și severitatea insuficienței cardiace.

	NT-proBNP	NT-proANP
Clasa NYHA I+II	$r = 0,92$	$r = 0,71$
Clasa NYHA III+IV	$r = 0,98$	$r = 0,81$

Pe de altă parte, între valorile plasmatice de repaus și de efort ale PC și FEVS, DTDVS și AS nu s-au înregistrat decât corelații moderate, negative pentru FEVS ($r = -0,31$) și pozitive pentru DTDVS ($r = 0,32$) și AS ($r = 0,37$) (tab. II).

Tabelul II. Corelația peptidelor cardiace cu unii parametri ecografici de severitate ai insuficienței cardiace.

	DTDVS	FEVS	Diametru AS
Peptide cardiace	$r = 0,32$	$r = -0,31$	$r = 0,37$

Discuții

Datele cercetării de față confirmă valoarea peptidelor natriuretice în diagnosticul IC, atât NT-proBNP, cât și NT-proANP fiind semnificativ crescute la bolnavii cu CMD și IC.

Creșterea relativ mai mare în cazul NT-proBNP (3,19 ori) comparativ cu NT-proANP (1,85 ori) poate fi pusă în legătură cu disfuncția sistolică severă și importanta dilatare ventriculară din CMD, care cresc semnificativ stretching-ul

și stresul parietal (wall stress) ventricular stâng (8).

De asemenea ambele peptide au crescut semnificativ la efort, confirmând deteriorarea hemodinamică intracardiacă și creșterea presiunilor intracavitare (7, 8). Creșterea procentual mai mare a NT-proANP (46%) în comparație cu NT-proBNP (24%) poate avea două explicații. Prima rezidă în creșterea presiunii intracardiace ventriculare și atriale care, pentru o creștere similară, determină un stretching și stres parietal crescute la nivel atrial față de nivelul ventricular, în legătură cu grosimea mai redusă a peretelui atrial (8). A doua explicație derivă din modul diferit al disponibilității NT-proANP și NT-proBNP. Dacă NT-proANP este sintetizat și stocat în granule la nivelul pereților atriali, de unde este rapid eliberat în circulație în cazul creșterii stresului parietal, în schimb NT-proBNP trebuie să fie sintetizat ca urmare a stimulului reprezentat de stretching-ul ventricular, concentrația sa plasmatică prezentând o creștere mai lentă chiar în cazul unei stimulări importante (3,13,16).

Este binecunoscut în literatură că, pe lângă valoarea diagnostică a PC, este deosebit de important faptul că ele corelează pozitiv cu severitatea IC, reprezentând indicatori importanți de prognostic ai acestei categorii de bolnavi (4, 9,17,18).

Această relație este confirmată și de studiul de față, prin corelația excelentă între valoarea peptidelor natriuretice de repaus și efort și capacitatea maximă de efort a bolnavilor (19). Rezultă că prin determinarea peptidelor natriuretice poate fi estimată nu doar evoluția ulterioară a bolii, ci și capacitatea de efort maximală, inclusiv posibilitatea sau imposibilitatea prestării în continuare a unei activități profesionale (15,19,20). Faptul că indicii de corelație crește în paralel cu creșterea clasei NYHA dovedește „epuizarea” mijloacelor de adaptare la efort, în paralel cu creșterea severității bolii, capacitatea de efort devenind tot mai dependentă sau „mai exclusiv” dependentă de performanța cardiacă, efectul compensator al adaptării periferice fiind deja epuizat (3,21,22).

În același timp corelația superioară înregistrată pentru NT-proBNP față de NT-proANP confirmă datele din literatură referitor la superioritatea BNP în diagnosticul și evaluarea IC (8,16,24). Înregistrarea unei corelații similare între valoarea PC în repaus și efort și capacitatea de efort a bolnavilor sugerează faptul că în IC determinarea PC în repaus este de cele mai multe ori suficientă pentru diagnosticul și estimarea severității bolii, determinarea în efort a PC rămânând facultativă.

În schimb în fazele incipiente determinarea PC în efort poate aduce date suplimentare importante de diagnostic (9,14). Rezultatele aparent „negative” ale corelației dintre valorile de repaus și efort ale NT-proBNP și NT-proANP cu indicii de performanță ventriculară stângă (FEVS, DTDVS, AS), în sensul înregistrării unei corelații mai reduse sau mai puțin importante decât cea obținută cu capacitatea de efort, poate părea la prima vedere surprinzătoare (23,25,26). De

fapt aceste rezultate sunt perfect explicabile dacă ținem cont de capacitatea de efort a bolnavilor cu IC care este dependentă și de alți factori în afara performanței cardiace, factori reprezentați îndeosebi de adaptarea periferică la efort (3,7,21). Intervenția mecanismelor periferice de adaptare la efort face ca până la o anumită limită capacitatea de efort să crească fără un impact major asupra hemodinamicii intracardiace (9,11). De aceea PC corelează excelent cu capacitatea de efort și, doar la un nivel mediu, cu indicatorii de performanță cardiacă, respectiv ai funcției ventriculare stângi. De altfel, se cunoaște din studii anterioare că la pacienții cu IC capacitatea de efort nu corelează semnificativ cu performanța ventriculară stângă și FEVS (3,12, 18,19,21).

Concluzii

1. Peptidele cardiace au nivel ridicat în repaus la bolnavii cu cardiomiopatie dilatativă și insuficiență cardiacă, ele crescând suplimentar în cursul efortului.
2. Valoarea peptidelor cardiace de repaus și efort corelează excelent cu capacitatea de efort a bolnavilor, fiind maximă pentru stadiile avansate de insuficiență cardiacă.
3. Corelația cu indicatorii de performanță ventriculară stângă este prezentă, dar moderată, având în vedere că în determinarea capacității de efort intervin, în afara performanței ventriculare stângi, și mecanismele periferice de adaptare la efort.

Bibliografie

1. GREWAL J., CHANDAVIMOL M., IGNASZEWSKI A. et al. B-type natriuretic peptide: A new marker for congestive heart failure. *BCM J*, 2004, 46 (1), 24-29.
2. HOBBS F.D., DAVIES R.C., ROALFE A.K. et al. Reability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure. *BJM*, 2002, 324, 1948.
3. WEBER M., HAMM C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006, 92, 843-849.
4. GROENING B., RAYMOND I., HILDEBRANDT P. et al. Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart* 2004, 90, 297-303.
5. MAIR J. Role of Cardiac Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure. *Clinical Chemistry* 2002, 48, 977-978.
6. COWIE M.R., JOURDAIN P., MAISEL A. et al. Clinical application of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003, 24, (19), 1710-1718.
7. SHAPIRO B.P., CHEN H., BURNETT J. et al. Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2003, 78, 481-486.
8. YOSHIMURAM., YASUEH., OGAWAH. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can. J. Physiol. Pharmacol. /Rev. Can. Physiol. Pharmacol.* 2001, 79 (8), 730-735.
9. DE GROOTE P., LAMBLIN N., SOUDAN B. et al. Is hormonal activation during exercise useful for risk stratification in patients with moderate congestive heart failure? *Clin. Investigation* 2004,

- 148 (2), 349-355.
10. LAINCHBURY J.G., RICHARDS M. Exercise testing in the assessment of chronic congestive heart failure. *Heart* 2002, 88, 538-543.
11. MCNAIRY N., GARDETTO N., CLOPTON P., GARCIA A., KRISHNASWAMY P., KAZANEGRA R., ZIEGLER M., MAISEL A.S. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implication for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002, 143 (3), 406-411.
12. MATSUMAO A., HIRATA Y., SUZUKI E., YOKOYAKA I., SATA M., OHTANY Y., SERIZAWA T. Effects of exercise on plasma level of brain natriuretic peptide in congestive heart failure with and without left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 1995, 129 (1), 130-145.
13. KELLER N., LARSEN J., SYKULSKI R., STORM T., THAMSBORG G. Atrial natriuretic factor during exercise in patients with congestive heart failure. *Acta endocrinol.*, 1988, 118 (2), 168-172.
14. BARTEK J., STEJKAL D., LACNAK B. et al. Application of determined NT-pro BNP in physical standardized exercise. *Biomed. Papers* 2003, 147 (1), 71-75.
15. BENTZEN H., PERDESEN R.S., NYVAD O. et al. Effect of exercise on natriuretic peptides in plasma and urine in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2004, 93 (2-3), 121-30.
16. DANIELS L., MAISEL S. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007, 50 (25)
17. SPEVACK D., SCHWARTZBARD A. B-Type Natriuretic Peptide Measurement in Heart Failure. *Clin. Cardiol.* 2004, 27, 489-494.
18. MAISEL A. B-Type Natriuretic Peptide Levels: Diagnostic and Prognostic in Congestive Heart Failure. *Circulation* 2002, 105, 2328-2331.
19. KRUKER S., GRAF J., KUNZ D. et al. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40, 718-722.
20. SWEDBERG K., CLELAND J., DARGIE H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2005, 26 (11), 1115-1140.
21. MANN D.L., *Heart Failure*, Role of Peripheral Circulation and endothelial Cell Dysfunction, 351-358. 1st edition. Philadelphia, Pennsylvania 2004.
22. COHEN-SOLAL A., LOGEART D., GUITI C., DAHAN M., GOURGON R. Cardiac and peripheral responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1999, 20, 931-945.
23. KUSTER G., TANNER H., PRINTZEN G., SUTER T., MOHACSI P., HESS O. B-type natriuretic peptide for diagnosis and treatment of congestive heart failure. *Swiss Med. Wkly* 2003, 133, 623-628.
24. BHALLA V., MAISEL A. B-type natriuretic peptide in the neurohormonal hierarchy in heart failure. *Cardiovasc. Rev. Rep.* 2004, 25 (3), 100-104.
25. MAEDER M., WOELBER T., RICKLI H., MYERS J., HACK D., REISEN W., VEILENMAN D., AMMANN P. B-type natriuretic peptide kinetics and cardiopulmonary exercise testing in heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2007; 120 (3), 391-398.
26. PAKUTA D., MAREK B., KAJDANIUK D., KOS-KUDTA B., BORGIEL-MAREK H., KEYSIAK R., GATNAR A., PAKUTA P. Natriuretic peptides: their role in diagnosis and therapy. *Endokrinol. Pol.* 2007, 58 (4), 364-374.

IN HOSPITAL MORTALITY OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN DEBRECEN, BETWEEN 2001-2003, IN CORRELATION WITH THE CLINICAL SIGNS, RISK FACTORS AND COMORBIDITIES

ZOLTAN VINCZE¹, CAIUS DUNCEA², BOGLARKA BRUGOS¹,
DAN RĂDULESCU²

¹Medical and Health Science Center, University of Debrecen

²V-th Medical Clinic, UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Summary

Cardiovascular diseases contributes to 40% of death in most European countries, more than half of this are due to coronary heart disease. Acute myocardial infarction (AMI) is responsible for a great number of deaths all over the world. Predictors of in hospital mortality in different studies are the absence of reperfusion therapy, smoking status, hypertension, cardiogen shock and advanced age. The aim of this study was to find out the in hospital mortality of 416 patients (227 men and 189 women, mean age 67.94 ± 12.73 years) admitted with AMI to the 1st and 3rd Department of Internal Medicine of University of Debrecen Medical and Health Science Center between the first of January 2001 until 31 of December 2003.

In hospital mortality was significantly higher in women than in men ($p=0.029$). Mortality rates in AMI was significantly increased by advanced age, previous stroke, peripheral vascular obliterative disease (PVOD), in women with STEMI, in STEMI patients with diabetes mellitus, patients without chest pain, hypotension on admission, high serum creatinine and glucose levels, elevated white blood cell count, normal cholesterol level on admission. Hypertension and smoking did not influence significantly the in hospital mortality of AMI.

Key words: acute myocardial infarction, in hospital mortality, risk factors.

MORTALITATEA INTRASPITALICEASCĂ A PACIENȚILOR CU INFARCT MIOCARDIC ACUT, ÎN DEBREȚIN, ÎNTRE ANII 2001- 2003, ÎN CORELAȚIE CU MANIFESTĂRILE CLINICE, FACTORII DE RISC ȘI COMORBIDITĂȚILE ACESTORA

Rezumat

Bolile cardio-vasculare determină 40% din totalul deceselor, în majoritatea țărilor europene, mai mult de jumătate din acestea fiind datorate bolii coronariene. Infarctul miocardic acut (IMA) este responsabil de un mare număr de decese în întreaga lume. Factorii predictivi pentru mortalitatea intraspitalicească sunt, în diferite studii, absența terapiei de reperfuție, statusul de funător, hipertensiunea arterială, șocul cardiogen și vârsta înaintată.

Scopul studiului de față a fost să analizeze mortalitatea intraspitalicească la 416 pacienți (227 bărbați și 189 femei, cu vârsta medie de $67,9 \pm 12,7$ ani) internați în departamentele de Medicină Internă 1 și 3 ale Centrului Medical și de Științe ale Sănătății, ale Universității din Debrețin, între 1 Ianuarie 2001 și 31 Decembrie 2003.

Mortalitatea intraspitalicească a fost semnificativ mai mare la femeii decât la bărbați. Rata mortalității în IMA a fost semnificativ crescută la pacienții în vârstă, la cei cu antecedente de accident vascular cerebral, arteriopatii periferice, la femeile cu STEMI, la pacienții cu STEMI, cu diabet zaharat, la bolnavii fără durere de tip coronarian, la cei cu hipotensiune arterială la internare, la pacienții cu valori crescute

ale glicemiei, creatininei serice, leucocitelor și la cei cu colesterolemie normală. Hipertensiunea arterială și fumatul nu au influențat semnificativ mortalitatea intraspitalicească.

Cuvinte cheie: infarct miocardic acut, mortalitate intraspitalicească, factori de risc.

Introduction

Cardiovascular diseases contribute to 40% of death in most European countries and in the USA, more than half of this are due to coronary heart disease (CHD) [1]. Acute myocardial infarction (AMI) is responsible for a great number of deaths all over the world. In clinical practice mortality was decreasing during the last decade from 17.8% (1975-78) to 11.7% (1993-1995) [2],[3],[4], but in 2002 was still 11.5% in older patients (≥ 65 years), compared to 3.2% in younger patients [5]. Short term mortality of AMI in selected patients is around 3-5%.

Cardiovascular (CV) mortality in Hungary is continuously decreasing from 1990, but represents still 50% of all caused mortality [6]. Mortality due to CV diseases in Hajdu-Bihar County in 2004 was 572.7/100.000 for women and 618.9/100.000 for men, and is smaller than in other counties (the average mortality in Hungary is 630/100.000). Hospitalization due to cardiovascular diseases was 6.000/100.000 in 2004. Mortality caused by ischemic heart disease was 232.5/100.000 for woman and 399.05/100.000 for men [6]. There were 15064 AMI, respectively 16296 AMI in 2001, respectively 2005 in Hungary; in-hospital mortality due to AMI was 20.7%, respectively 19.2%.

Due to the development of reperfusion strategies with thrombolytic therapy and angioplasty, new antithrombotic agents, survival after infarction improved, however reports from the literature suggest that a great number of patients with AMI do not receive the recommended treatment [7].

Several factors have been used to predict survival after AMI: age, sex, hypertension, diabetes, localization and extension of infarction, ventricular dysfunction, left ventricular dimension [8],[9]. Predictors of in hospital mortality are the absence of reperfusion therapy, smoking status, hypertension, cardiogen shock and advanced age [7].

Hypothesis and objectives

The aim of this study was to evaluate the in hospital mortality of patients admitted with AMI to the hospitals of the Medical University of Debrecen, center of Hajdu-Bihar county. Our goal was to find out the influence of risk factors (smoking status, hypertension, dyslipidaemia, and diabetes mellitus), different comorbidities (previous myocardial infarction, peripheral vascular disease, stroke, and renal insufficiency), clinical signs (chest pain, dyspnoe, hypotension), laboratory parameters (serum glucose, cholesterol, triglyceride, creatinine, leukocyte level) on in-hospital mortality of patients with myocardial infarction.

Material and methods

We have assessed retrospectively the medical records of patients admitted with AMI to the 1st and 3rd Department of Internal Medicine of University of Debrecen Medical and Health Science Center, from the 1st of January 2001 to 31 December 2003. There were admitted 416 patients with AMI to the Department of Internal Medicine. The diagnosis was confirmed by clinical signs (precordial pain), electrocardiographic changes, increased serum biochemical markers (cardiac necroenzymes); at least two of these criterias were needed for the diagnosis. Both patients with ST-segment elevation MI (STEMI) and non-ST segment elevation MI (NSTEMI) were included.

Clinical status signs at admittance were determined: chest pain, dyspnoe, congestive heart failure, hypotension-hypertension. Time between the first AMI signs and hospitalization was also determined.

The study variables were age, sex, blood pressure, serum glucose, serum lipid levels, creatinine, white blood cell count, ECG and echocardiographic localization of AMI. Dyslipidaemia was considered be the presence of increased serum lipid levels before AMI (cholesterol: $>4,5$ mmol/l, triglycerides: $>1,7$ mmol/l). Diabetes mellitus (DM) defined as a fasting glucose concentration of >6 mmol/l, blood glucose concentration of >11 mmol/l on a 75 g glucose tolerance test, or use of antidiabetics before AMI; hypertension: BP $\geq 140/90$ mmHg or use of antihypertensive drugs before AMI; hypotension on admission: BP $\leq 90/50$ mmHg. Previous MI, peripheral vascular occlusive disease (PVOD), previous stroke and renal insufficiency before AMI where also noticed. Data of previous percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), coronary artery bypass grafting (CABG) was also collected.

The statistical analysis was made by SPSS program Version 11.0 and Microsoft Excel 2002. Student t-test and Mann-Whitney test were used to study continuous variables. To find out effect of each variable on mortality we used a chi-square test p-value <0.05 was considered statistically significant. We also used relative risk (RR) to compare the increase in mortality in the presence of a risk factor or comorbidity.

Results

Patients characteristics

416 patients (227 men and 189 women) with AMI were studied (Table I). Baseline data of the subjects are presented in Table I. Mean age of patients was 67.94 ± 12.73 years, women were significantly older than men (mean age

of men was 64.84 ± 12.55 while mean age of women was 71.66 ± 11.95 years, $p < 10^{-7}$). Time to hospital admission was 18.59 ± 26 hours and the patients were treated for about 8 days in hospital. We have not found significant difference between time to admission and in hospital stay between the two genders. STEMI was diagnosed in 60 % of all patients and it was more frequent in men while NSTEMI in women, but the difference was not significant. The most common localization of AMI was posteroinferior and anterior, no difference in sex was observed. 57,7% of patients were hypertensives; the number of hypertensive women was significantly greater than the number of hypertensive men ($p=0,005$). The history of diabetes between men and women was almost the same. 75% of patients had hypercholesterolaemia. Serum cholesterol level was significantly higher in women than in men ($p=0.029$). Smoking was significantly higher in men ($p=0.001$).

MI, PTCA, CABG and renal insufficiency in history were higher in men, but the number of cases was insufficient for statistical analysis. Prevalence of stroke was higher, but not statistically significant in women. PVOD was significantly higher in men ($p=0.05$). Most of the patients had chest pain on admission, while dyspnoea was only present in 44% of them. Clinical signs were almost the same in both sexes.

In hospital mortality data

Overall mortality was 21.6%. The mortality rate was significantly higher in older patients, 16.3% of patients under 65 years and 24.7% of patients older than 65 years died ($p < 0.05$) (Table II).

The mortality was significantly higher in women ($p=0.029$), and women presented with STEMI ($p=0.022$).

Mortality of men presented with STEMI was higher than those with NSTEMI (17.6 % vs. 16.7%, $p=0.85$), but the difference was not statistically significant; same results were observed in women: for STEMI patients 29.9 % vs. 20.3% with NSTEMI ($p=0.15$).

Hypertension in history had no influence on mortality, 47 out of 176 (24.4%) patients with normal blood pressure and 43 out of 240 (19.6%) patients with hypertension died ($p=0.23$). Mortality rate of women with hypertension was higher, but not significant than in men ($p=0.38$). We have not found significant difference in mortality of patients with diabetes mellitus (20.3% of patients without DM and 28.6% with DM died, $p=0.21$) (Table II), but those patients who underwent STEMI and have a positive history of diabetes mellitus had significantly higher mortality rate (33.3% of diabetic patients with STEMI died vs. 20.2% of diabetic patients with NSTEMI, $p=0.047$). Smoking did not significantly, effect mortality (18.4 % of smokers vs. 21.3% of non-smokers died, $p=0.44$) (Table II).

Previous MI, PCI, CABG increased mortality, but the difference was not statistically significant (27.7% of patients with previous MI vs. 20.1% without MI died, $p=0.11$) (Table II). **Previous stroke significantly increased mortality in both sexes** (34.6 % of patients with stroke died vs. 19.8% of patients without stroke died, $p=0.02$) (Table II). Patients with STEMI and stroke in history had a significantly higher mortality rate (39.4% vs. 20.4%, $p=0.015$, $RR=1.79$).

Peripheral vascular disease significantly increased mortality (31% of patients with PVOD vs. 19.7% without PVOD died, $p=0.036$, $RR=1.61$) (Table II). Moreover patients with NSTEMI and PVOD had a higher mortality rate due to MI (33.3% of patients with PVOD vs. 13.9% of

Table I. Characteristics of 416 patients with AMI in function of sexes (Table III).

Variable	Total nr (%)	Men nr (%)	Women nr (%)	P value
Patients	416	227 (54.56)	189 (45.44)	
Age (years±SD)	67.94±12.73	64.84±12.55	71.66±11.95	<10 ⁻⁷
Time to admission (hrs)	18.59±26	19.81±27.81	17.37±25.41	0.36
In hospital days	8.18±6.32	7.74±5.81	8.71±6.83	0.11
Type of AMI				
STEMI	249 (60)	142 (62.6)	107 (56.6)	0.218
NSTEMI	167 (40)	85 (37.4)	82 (43.4)	
Localization of AMI				
Posteroinferior	193 (54.1)	109 (55.3)	84 (52.5)	0.594
Anterior	117 (32.8)	68 (34.5)	49 (30.6)	0.436
Lateral	52 (14.6)	26 (13.2)	26 (16.3)	0.416
Other	49 (13.6)	25 (12.7)	24 (15.0)	0.528
Risk factors and comorbidities				
Hypertension	240 (57.7)	117 (51.5)	123 (65.1)	0.005
Diabetes mellitus	91 (21.8)	43 (17.6)	48 (22.8)	0.113
Hypercholesterolaemia	222 (75.3)	119 (70.4)	103 (81.7)	0.026
Smokers	87 (20.9)	61 (27)	26 (13.8)	0.001
MI in history	83 (20.0)	50 (22.0)	33 (17.5)	0.246
PTCA in history	14 (3.3)	10 (4.4)	4 (2.1)	-
CABG in history	12 (2.8)	9 (4)	3 (1.6)	-
PVOD in history	71 (17.1)	46 (20.3)	25 (13.2)	0.05
Stroke in history	53 (12.7)	24 (10.6)	29 (15.3)	0.14
Renal failure	25 (6.0)	14 (6.2)	11 (5.8)	0.88
Clinical signs				
Chest pain	365 (87.7)	205 (90.3)	160 (84.7)	0.08
Dyspnoe	184 (44.2)	95 (41.9)	89 (47.1)	0.284
Hypotension	57 (13.7)	35 (15.4)	22 (11.6)	0.264
Laboratory parameters				
Glucose (mmol/l)	9.65±5.36	9.18±5.17	10.21±5.36	0.066
Cholesterol (mmol/l)	5.48±1.53	5.31±1.38	5.71±1.69	0.025
Tg (mmol/l)	1.91±2.8	1.7±1.33	2.17±4.1	0.25
Creatinine (umol/l)	117.76±83.19	114.21±64.33	122.23±102.15	0.365
Leukocyte (G/l)	10.56±4.51	10.65±4.35	10.46±4.71	0.687

Table II. In hospital mortality of AMI in function of clinical signs, risk factors and comorbidities.

	Total n (%)	Mortality (n)	Mortality (%)	P=	RR
Men	227 (54.5)	40	17.6	0.029	0.66
Women	189 (45.5)	50	26.5		
<65 years	153 (36.8)	25	16.3	0.05	0.65
>65 years	263 (63.2)	65	24.7		
Hypertension in history	240 (57.7)	47	19.6	0.23	0.8
Normotension	176 (42.3)	43	24.4		
Diabetes in history	91 (21.8)	26	28.6	0.214	1.41
Non-diabetic patients	325 (78.2)	66	20.3		
Smokers	87 (20.9)	16	18.4	0.44	0.86
Non-smokers	329 (79.1)	70	21.3		
Previous MI	83 (20)	23	27.7	0.11	1.33
Without previous MI	333 (80)	67	20.1		
PVOD	71 (17)	22	31	0.036	1.61
Without PVOD	345 (83)	68	19.7		
Previous stroke	52 (12.5)	18	34.6	0.02	1.79
Without stroke	364 (87.5)	72	19.8		
Chest pain	365 (87.7)	61	16.7	10 ⁻⁹	0.29
Without chest pain	51 (12.25)	29	56.9		
Hypotension	57 (13.7)	31	54.4	10 ⁻¹⁰	3.32
Without hypotension	359 (86.3)	59	16.4		
High creatinine	96 (23.5)	38	39.6	10 ⁻⁴	3.36
Normal creatinine	263 (76.5)	31	11.8		
High glucose >6 mmol/l	253 (68.9)	60	23.7	0.003	2.26
Normal glucose <6 mmol/l	114 (31.1)	12	10.5		
High WBC	156 (40)	38	24.4	0.061	1.49
Normal WBC	207 (60)	34	16.4		
Hypercholesterolaemia	222 (45.2)	23	10.3	0.00017	0.41
Normal cholesterol level	73 (54.8)	18	24.7		

Table III. In hospital mortality of AMI in two sexes in function of clinical signs, risk factors and comorbidities.

	Overall (%)	Men	Women	P=(men-women)
Mortality	21.6	17.6	26.5	0.029
Mortality of STEMI	22.9	17.6	29.9	0.022
Mortality of NSTEMI	18.3	16.7	20.3	0.56
Hypertension	19.6	14.5	24.4	0.38
Diabetes	28.6	27.5	28.9	0.6
Smoking	18.4	14.8	26.9	0.65
Previous MI	27.7	28.6	27.3	0.9
Renal insufficiency	40	32.1	51.1	0.022
PVOD	31	26.1	40	0.079
Stroke	34.6	29.2	39.3	0.084
Chest pain	16.7	15.1	18.8	0.25
Dyspnoe	23.9	22.1	25.8	0.95
Hypotension	54.4	54.3	54.5	0.8
Clinical death	76.9	81.8	70.6	10 ⁻⁴
High creatinin	40.8	32.1	51.1	0.002
High glucose	23.7	16.9	28.7	0.01
High WBC	24.4	11.7	40.3	0.049
High cholesterol	10.3	9.5	10.6	0.45

them without PVOD died, $p=0.013$). Although frequency of PVOD was higher in men, mortality due to PVOD was higher in women ($p=0.079$) (Table III).

In our study hypotension on admission significantly increased mortality (54.4% of patients with low blood pressure died vs. 16.4% without hypotension, $p<10^{-10}$). Mortality of patients without chest pain was higher than in patients with chest pain ($RR=0.65$) (Table II).

Patients with elevated serum creatinine ($>116 \mu\text{mol/l}$) had a significantly higher mortality rate (39.6% vs. 11.8%, $p<10^{-4}$). Women with a higher creatinine level had a significantly higher mortality than men ($p=0.002$, $RR=2.6$) (Table III). Elevated blood glucose levels on admission ($>6 \text{ mmol/l}$) significantly increased mortality (23.7% vs. 10.5%, $p=0.003$) in both sexes, but this was more expressed in women. Leukocytosis significantly increased mortality of women (40.3% of women with leukocytosis vs. 11.7 %

of men with leukocytosis died, $p=0.049$), 24.4% of patients with high WBC died vs. 16.4% of patients with normal WBC level ($p=0.061$). Patients with normal cholesterol level had a higher mortality than those with hypercholesterolaemia (10.3% of patients with high cholesterol level died vs. 24.7% of patients with normal cholesterol died, $p=0.00017$).

Discussion

In our study the in hospital mortality rates of AMI are higher than those reported by others (overall mortality was 21.63%), this could be due to long time between clinical signs and admittance to hospital (it was more than 18 hours) which cause treatment delay. Mahon *et al.* have found an 18% of in-hospital mortality [9], while Dorobantu *et al.* found a 11.1% [10].

We have found a significantly higher mortality rate (26.5%) in women than in men (17.62) admitted to hospital

with either STEMI or NSTEMI ($p=0.029$). Leal *et al.* found a 15.4% mortality rate in women and 10.4% in men older than 65 years [12]. Kosuge *et al.* (in 2981 patients) found a higher mortality in women (9.4 vs. 5.2%), who were older (8 years) and had much more comorbidities [13]. Similar to previous studies, in our study women were older than men (by average 7 years) and had a higher incidence of diabetes, hypertension and hyperlipidaemia [11],[12],[14], while men had a higher incidence of stroke, PVOD, ischemic heart disease, previous MI. Herlitz *et al.* have not found difference in mortality of sexes (women 17.2%, men 18.7%) [11].

Hypertension was present in most of patients, but in our study hypertension did not influence mortality neither of the sexes. Contrary Hsia *et al.*'s observed a 1.58 fold relative risk for mortality due to MI in women with hypertension [15].

Diabetes mellitus was present in almost 20% of patients and this risk factor increased mortality by 1.41-fold. Diabetes mellitus is a major cardiovascular risk factor with an increased prevalence of coronary artery disease. These patients often have numerous comorbidities (due to micro- and macrovascular complications), which all increase the risk of myocardial infarction and have a poor outcome. Elevated blood glucose level increased mortality in diabetic patients who had STEMI ($p=0.047$). It has been demonstrated before that hyperglycaemia in AMI is associated with poor outcome even in patients without known diabetes mellitus [13]. Wahab *et al.* concluded that independent by the diabetic status, the occurrence of hyperglycaemia during AMI represents a higher risk for a bad prognosis [16].

Smoking is a major CV risk factor [1]. In our study frequency of smokers was lower than in other studies, especially smoking rate of men was lower (20%), while in other studies it was found to be almost 50% [17], in Hungary it is 42% [18]. In contrast with others we have not found any effect of smoking on mortality rate [19],[20], but this could be due to so-called smoker's paradox in MI, which means that smokers had lower mortality rates than nonsmokers (probably due to the effect of smoking in induction of inflammation) [21].

Previous MI, PTCA, CABG were more frequent in men and increased mortality by 1.33-fold. Bourassa *et al.* have also found that in-hospital mortality was lower among patients with MI who underwent PCI, while patients with prior CABG had higher mortality rates [22]. It was shown that previous MI is linked with poorer outcome after stroke [23]. Seven randomized controlled trials showed that lowering blood pressure or treating hypertension with a variety of antihypertensive agents reduced all-cause mortality of stroke and MI so lowering blood pressure for the prevention of vascular events in patients with previous stroke or transient ischemic attack could also prevent recurrence of MI [24]. In our study previous stroke has also increased mortality due to MI by 1.79-fold.

PVOD is also a marker of coronary or cerebrovascular atherosclerosis. **Peripheral vascular disease was more frequent in men (20.3% vs. 13.2%),** this might be explained by the greater number of smoker men (27% vs. 13.8%). This condition increased mortality by 1.61-fold. Saw *et al.* showed that in patients who underwent PCI the presence of PVOD is associated with higher rates of death and MI [25].

In our study most of the patients (87.7%) presented with chest pain, noteworthy mortality of patients without chest pain was higher. The patients without chest pain were older and this observation could also be due to comorbidities especially the well known effect of diabetes mellitus. Canto *et al.* have found the same, and they suggested that patients without chest pain on presentation are at increased risk for delays in treatment and in hospital mortality [26].

Hypotension on admission significantly increased mortality. Yap *et al.* found that reduced blood pressure in patients with MI significantly predicted all cause mortality [27].

Renal dysfunction has been shown to increase the frequency of major complications of coronary heart disease [28]. Serum creatinine level was higher in 53 men and 42 women and we demonstrated that the initial level of creatinine significantly increases mortality by 3.36-fold.

It was well established that the elevation of WBC is an important prognostic factor associated with adverse outcome in patients with AMI [29]. 156 patients had leukocytosis, but higher WBC significantly increased mortality only in women. Hypercholesterolaemia in our patients did not increase mortality, but those who died had significantly lower cholesterol level; this observation correlates with MacMahon's observation that most of death due to CV diseases occur in patients with normal cholesterol level in western countries [30],[31].

Conclusions

1. In hospital mortality rates in AMI is significantly increased by advanced age, in women with STEMI, in STEMI patients with diabetes mellitus, previous stroke, PVOD, hypotension on admission, patients without chest pain, normal cholesterol level on admission, high glucose levels, high serum creatinine and elevated WBC levels.

2. Hypertension, smoking do not influence significantly the in hospital mortality of AMI.

References

- [1] KROMHOUT D.: Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe, *Public Health Nutrition*, 2001, 4(2B), 441-457
- [2] BUGIARDINI R.: Risk stratification in acute coronary syndrome: focus on unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction, *Heart*, 2004, 90(7), 729-731
- [3] KISS R.: Acute coronary syndrome. Antithrombotic therapy in focus, *Cardiologia Hungarica*, 2004, 34, 33-39
- [4] KUCH B., BOLTE H.-D., HOERMANN A., MEISINGER C. AND LOEWEL H.: What is the real hospital mortality from acute myocardial infarction? Epidemiological vs clinical view,

Eur Heart J, 2002, 23(9), 714-720

[5] TAHIR S., PRICE L., SHAH P. AND WELT F.: Eighteen year (1985-2002) analysis of incidence, mortality, and cardiac procedure outcomes of acute myocardial infarction in patients > or = 65 years of age, *Am J Cardiol.*, 2008, 101(7), 930-6

[6] MATEJKA Z. AND KISS N.: A lakossági szűrések hatékonyságának és az ajánlható célcsoportok meghatározásának EBM alapú irodalmi összefoglalója., 2006,

[7] ZORNOFF L., PAIVA S., ASSALIN V. AND POLA P.: Clinical profile, predictors of mortality, and treatment of patients after myocardial inf., in an academic medical center hospital, *Arq Bras Cardiol*, 2002, 78 (4), 396-405

[8] LEE K., WOODLIEF L. AND TOPOL E.: Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41021 patients. GUSTO-I Investigators, *Circulation*, 1995, 91(6), 1659-68

[9] MAHON N., O'RORKE C., CODD M., MCCANN H., MCGARRY K. AND SUGRUE D.: Hospital mortality of acute myocardial infarction in the thrombolytic era, *Heart*, 1999, 81(5), 478-82

[10] DOROBANTU M., TATU-CHITOIU G., CİNTEZA M. AND VINERANU D.: Thrombolysis: Bucharest registry, *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2005, 98 (11), 1166-70

[11] HERLITZ J., STARKE M., HANSSON E., RINGVALL E., KARLSON B. AND WAAGSTEIN L.: Characteristics and outcome among women and men transported by ambulance due to symptoms arousing suspicion of acute coronary syndrome, *Med Sci Monit*, 2002, 8(4), CR251-256

[12] LEAL M., FILHO N., FILHO H., KLOSOVSKI E. AND MUNHOZ E.: Acute myocardial infarction in elderly patients. Comparative analysis of the predictors of mortality. The elderly versus the young, *Arq Bras Cardiol*, 2002, 79(4), 363-74

[13] KOSUGE M., KIMURA K. AND KOJIMA S.: Sex differences in early mortality of patients undergoing primary stenting for acute myocardial infarction, *Circ. J*, 2006, 70(3), 217-221

[14] MEHILLI J., KASTRATI J., DIRSCHINGER J., PACHE J., SEYFARTH M. AND BLASINI R.: Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention, *JAMA*, 2002, 287, 210-215

[15] HSIA J., MARGOLIS K., EATON C., WENGER N., ALLISON M., WU L., LACROIX A. AND BLACK H.: Women's Health Initiative Investigators. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative, *Circulation*, 2007, 115 (7), 855-60

[16] WAHAB N., COWDEN E., PEARCE N. AND GARDNER M.: Is blood glucose and independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era?, *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(10), 1748-54

[17] SRICHAIVETH B., RUENGSAKULRACH P., VISUDHAROM K., SANGUANWONG S., TANGSUBUTR W. AND INSAMIAN P.: Impact of gender on treatment and clinical outcomes in acute ST elevation myocardial infarction patients in Thailand, *J Med Assoc Thai*, 2007, 90, Suppl. 1, 65-73

[18] Heart Disease and Stroke Statistics-Update, *American Heart Association*, 2008,

[19] TEWARI S., KUMAR S., KAPOOR A. AND SINGH U.:

Premature coronary artery disease in North India: an angiography study of 1971 patients, *Indian Heart J*, 2005, 57 (4), 311-318

[20] MORILLAS P., CABADES A., BERTOMEU V. AND ECHANOVE I.: Acute myocardial infarction in patients under 45 years, *Rev Esp Cardiol*, 2002, 55 (11), 1124-31

[21] KATAYAMA T., IWASAKI Y., SAKODA N. AND YOSHIOKA M.: The etiology of smoker's paradox in acute myocardial infarction with special emphasis on the ass. with inflammation, *Int Heart J*, 2008, 49, 13-24

[22] BOURASSA M., DETRE K., JOHNSTON J., VLACHOS H., HOLUBKOV R. AND REGISTRY I. O. T. N. D.: Effect of prior revascularization on outcome following percutaneous coronary intervention; NHLBI Dynamic Registry, *Eur Heart J*, 2002, 23(19), 1546-55

[23] BASILE A., DICARLO A., LAMASSAM., BALDERESCHI M., CARLUCCI G., CONSOLI D., WOLFE C., GIROUD M., INZITARI D. AND GROUP E. B. S. O. S. C.: Selective risk factors profiles and outcomes among patients with stroke and history of prior myocardial infarction. The European Community Stroke Project, *J Neurol Sci.*, 2008, 264(1-2), 87-92

[24] RASHID P., LEONARDI-BEE J. AND BATH P.: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review, *Stroke*, 2003, 34(11), 2741-8

[25] SAW J., BHATT D., MOLITERNO D., BRENER S., STEINHUBL S., LINCOFF A., TCHENG J., HARRINGTON R., SIMOONS M., HU T., SHEIKH M., KEREIAKES D. AND TOPOL E.: The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials, *J Am Coll Cardiol.*, 2006, 48 (8), 1567-72

[26] CANTO J., SHLIPAK M., ROGERS W., MALMGREN J., FREDERICK P., LAMBREW C., ORNATO J., BARRON H. AND KIEFE C.: Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain, *JAMA*, 2000, 283, 3323-3329

[27] YAP Y., DUONG T., BLAND J., MALIK M., TORP-PEDERSON C., KOBER L., CONNOLLY S., GALLAGHER M. AND CAMM A.: Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials, *J Hypertens*, 2007, 25 (2), 307-313

[28] WISON S., FOO K., CUNNINGHAM J. AND COOPER J.: Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes, *Am J Cardiology*, 2003, 91, 1051-54

[29] MENON V., LESSARD D., YARZEBSKI J. AND FURMAN M.: Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction, *Am J Cardiology*, 2003, 92, 368-372

[30] MACMAHON S., SHARPE N., GAMBLE G., HART H., SCOTT J., SIMES J. AND WHITE H.: Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID atherosclerosis substudy. LIPID Trial Research Group, *Circulation*, 1998, 97(18), 1784-90

[31] MACMAHON S., SHARPE N., GAMBLE G., HART H., SCOTT J., SIMES J. AND WHITE H.: Effect of lipid lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. Results of the LIPID atherosclerosis substudy, *Circulation*, 2007, 97, 1784-90

CAUZE DE EȘEC ÎN CHIRURGIA ARTERIALĂ RECONSTRUCTIVĂ DIN ISCHEMIA CRITICĂ. EXPERIENȚA PERSONALĂ

OVIDIU VASILE JIMBOREAN, GINA SURUIANU, ȘERBAN BANCU

Clinica Chirurgie II Târgu Mureș

Rezumat

Scopul studiului. Evaluarea pacienților cu infecții de proteze vasculare și a celor cu reconstrucții arteriale secundare efectuate în Clinica Chirurgie II Târgu-Mureș (1997-2006).

Material și metodă. Analiza retrospectivă a unui lot de 799 pacienți cu ischemie cronică periferică la care am efectuat 719 operații de reconstrucție arterială; am selectat pacienții cu infecție de proteză și cei cu operații de reconstrucție arterială secundară pentru tromboze precoce sau tardive; am inclus în studiu și pacienții cu infecții de proteză operați primar în alte servicii.

Rezultate. În grupul de studiu am constatat 6 (1,1%) infecții precoce de proteză vasculară și 9 (1,7%) infecții tardive la 8 pacienți. La toți pacienții cu infecții precoce am excizat proteza infectată; 2 pacienți au decedat cu infecție sistemică, 4 au necesitat amputație de coapsă, iar 1 a avut evoluție favorabilă după bypass extra-anatomic. În grupul pacienților cu infecții tardive am diagnosticat 18 infecții de proteză la 16 pacienți. 4 pacienți s-au vindecat după bypass obturator și 2 după interpoziție de greșă vasculară. 6 pacienți au necesitat amputație de coapsă, iar 4 s-au vindecat după tratament local. 75 pacienți (10,4%) au necesitat revascularizare (13 precoce, 62 tardive). În primii 5 ani ai intervalului, revascularizările secundare (46) s-au soldat cu 5 amputații majore precoce și cu 12 amputații tardive. În ultimii 5 ani s-au efectuat 29 revascularizări secundare, urmate de 5 amputații majore precoce și 1 tardivă (în ultimii 5 ani am utilizat auogrefe venoase și pentru revascularizarea unor leziuni suprainghinale).

Concluzii. Infecțiile de proteză vasculară și trombozele precoce și tardive care necesită reconstrucție arterială secundară domină reintervențiile postrevascularizare arterială și rămân o problemă importantă datorită riscului crescut de mortalitate sau de amputații majore. Utilizarea grefelor vasculare autologe este benefică, cu scăderea numărului de amputații postreconstrucție arterială.

Cuvinte cheie: infecție de proteze vasculare, reconstrucții arteriale secundare, bypass extraanatomic, grefe vasculare autologe.

FAILURE'S REASONS IN SECONDARY ARTERIAL RECONSTRUCTION IN CRITICAL ISCHAEMIA. PERSONAL EXPERIENCE

Summary

Aim. We evaluated the patients with infections of vascular prosthesis and those on who underwent secondary arterial reconstructions in the 2-nd Clinic of Surgery Târgu Mureș between 1997-2006.

Material and methods. We made a retrospective analysis of 799 patients with chronic limb ischemia in which we executed 719 arterial reconstructions; we selected the patients who had vascular prosthesis infections and those who needed secondary arterial reconstructions for early and late arterial thrombosis; we also analysed the infected patients with primary arterial reconstructions in other hospitals.

Results. We noted 6 (1,1%) early vascular prosthesis infections and 9 (1,7%)

late ones in 8 patients. Inside the early complications group we removed the infected prosthesis; 2 patients died with general infection, 4 needed major amputations, and 1 had satisfactory evolution after extraanatomic bypass. In the late complications group we noted 18 graft infections in 16 patients. 4 patients healed after obturator bypass and 2 after interposition of vascular grafts. 6 patients needed major amputations and 4 had good evolution under local treatment. **75 patients (10.4%) needed secondary reconstructions for arterial or graft thrombosis (13 early, 62 late).** In the first 5 years of the period the secondary reconstructions (46) ended with 5 early major amputations and 12 late ones. In the last 5 years of the period we performed 29 secondary reconstructions followed by 5 early major amputations and 1 late one (in the last 5 years we used autogenous grafts even for selected suprainguinal lesions).

Conclusion. Prosthetic grafts infections and secondary early and late thrombosis dominate the reoperations after arterial reconstructions and remain a major problem because of the high-risk of mortality or major amputations.

Key words: vascular prosthesis infections, arterial secondary reconstructions, extraanatomic bypass, autogenous grafts.

Introducere

Infecția de proteză vasculară după reconstrucția arterială periferică a membrelor inferioare rămâne o complicație redutabilă a chirurgiei vasculare, cu nivele de morbiditate și mortalitate extrem de ridicate [4]. Metodele actuale ale reconstrucției vasculare și profilaxia antibiotică reduc această complicație la 1- 6%.

În literatura de specialitate se apreciază că infecția de proteză vasculară poate fi considerată precoce dacă apare la mai puțin de 4 luni postoperator sau tardivă dacă apare după această perioadă. Colonizarea bacteriană a protezei se poate face prin implantare directă în timpul operației de revascularizare, de la nivelul plăgii complicate postoperator sau pe cale hematogenă sau limfatică de la focare de infecție de la distanță.

Revascularizarea arterială periferică este grevată de un număr important de reintervenții de reconstrucție arterială secundară (RAS) [7,24]. Tromboza secundară a arterei sau a grefei arteriale care impune RAS poate fi precoce (sub 30 zile de la revascularizarea primară) sau tardivă (peste 30 zile postoperator).

Tromboza precoce se explică prin erori tehnice (anastomoză defectuoasă, cuduri ale grefelor vasculare, devalvulare inefficientă la operația de bypass safen in situ), printr-un debit proximal sau distal deficitar sau se etichetează ca idiopatică. Tromboza idiopatică poate fi explicată uneori prin trombogenicitatea crescută a grefei vasculare [13,18] sau poate avea drept cauză fluxul sanguin scăzut (debit cardiac scăzut sau hipotensiune arterială tranzitorie).

Tromboza tardivă a arterei sau a grefei arteriale se explică prin hiperplazie intimală, evoluția aterosclerozei sau prin trombogenicitatea grefelor vasculare [22].

Material și metodă

În perioada 1997-2006 în Clinica Chirurgie II am intervenit chirurgical la 799 pacienți cu ischemie acută și cronică a membrelor (cazuistică personală).

La pacienții operați am analizat: repartitia în

funcție de sex, grupe de vârstă, etiologie, tipul intervenției chirurgicale. La pacienții cu reconstrucții arteriale primare cu utilizarea de proteze vasculare sintetice am analizat cazurile cu infecții precoce și tardive de proteză vasculară: încadrarea în stadializarea ischemiei la momentul revascularizării primare, factorii de risc pentru infecția de proteză, tipul de bypass utilizat (anatomic sau extraanatomic), topografia infecției de proteză, rezultatele terapiei aplicate pacienților cu infecții de proteză. Am inclus în studiu și 9 pacienți cu infecții de proteză implantată pentru revascularizare primară în alte servicii.

La pacienții cu ocluzii secundare produse la nivelul arterei operate sau al grefei vasculare am analizat: tipul trombozei secundare (precoce sau tardivă), stadializarea clinică a ischemiei la momentul reconstrucției arteriale primare, tipul grefei vasculare trombozate secundar, relația grefă vasculară/reconstrucție arterială secundară (RAS), modalitatea de RAS, rezultatele RAS, raportul: topografia leziunilor arteriale obstruative revascularizate primar/reconstrucții secundare.

Am studiat raportul RAS/total leziuni ocluzive corectate primar + tip de grefă arterială, defalcat pe 2 perioade (1997-2001 și 2002-2006), întrucât din 2002 am utilizat vena autologă ca grefă vasculară și în corectarea leziunilor suprainghinale.

Rezultate

În lotul studiat 66 pacienți (8%) au fost femei, iar 733 (92%) au fost bărbați.

Repartitia cazurilor după stadializarea bolii Leriche - Fontaine: ischemie acută – 30 pacienți (3,7%), stadiul II – 91 pacienți (11,38%), stadiul III – 337 pacienți (44,2%), stadiul IV – 341 pacienți (42,6%).

Repartitia cazurilor după etiologie: traumatisme arteriale - 4 pacienți (0,5%), ateroscleroză - 619 (77%), diabet - 99 (12,4%), Buerger - 16 (2%), ateroscleroză + Buerger 61 (7,6%).

Repartitia cazurilor după grupa de vârstă: 21-30 ani:

Tabel I. Reconstrucții secundare.

Reconstrucții primare	RAS precoce: 13	Rezultate	RAS tardive: 62 La 4 luni-9 ani	Rezultate (+10 rereop)
1 BP venă în situ	1 reBPproteză			
2 TEA	1BPvenă+TEA 1BP venă			
68 BP proteză	10 (Fogarty)	- 2 AMP -1BP proteză	35 T (Fogarty) 23 reBP	4 Fogarty rereOp - 1 reBP - 10 AMP - 8 AMP - 4 rereBP
4 BP venă			4 reBPproteză	- 1 infecție tardivă de proteză - AMP
BP = bypass, TEA = trombendarterectomie, AMP = amputație majoră, rereOp = operații multiple succesive de salvare a membrului				

3 pacienți, 31-40 ani: 18 pacienți, 41-50 ani: 83 pacienți, 51-60 ani: 205 pacienți, 61-70 ani: 377 pacienți, 71-80 ani: 109 pacienți, 81-90 ani: 4 pacienți. Vârsta nu a constituit un argument de contraindicație pentru revascularizarea chirurgicală.

La cei 799 pacienți am efectuat următoarele tipuri de operații: 71 simpatectomii lombare și 719 reconstrucții arteriale - 11 trombectomii, 11 trombendarterectomii, 546 operații de bypass, 151 operații complexe (combinații între primele 4 tipuri) și 9 explorări arteriale chirurgicale fără posibilitate de reconstrucție arterială.

La pacienții cu reconstrucție arterială am implantat 513 proteze vasculare. Cu excepția a 3 pacienți la care am utilizat proteze de politetrafluoretilen (pTFE), la ceilalți am implantat proteze de Dacron. Toate infecțiile s-au grefat pe aceste proteze de Dacron.

În perioada studiată am constatat 6 infecții precoce de proteză vasculară la 6 pacienți (1,16%) și 9 infecții tardive la 8 pacienți (1,75%); am tratat de asemenea 1 infecție de proteză precoce la 1 pacient și 9 infecții tardive la 8 pacienți care au fost revascularizați primar în alte servicii. Infecțiile tardive au apărut între 10 și 104 luni postoperator.

La pacienții cu infecție de proteză am constatat mai frecvent următorii factori de risc: 23 de pacienți cu infecție de proteză au fost în stadiul de ischemie invalidantă înaintea revascularizării primare; toți pacienții au fost fumători cronici și au menținut fumatul; 8 pacienți au avut diabet zaharat, 10 pacienți au prezentat leziuni septice distale, 5 pacienți hematoame posttraumatice; 6 pacienți vascularizați primar prin bypass extraanatomic prezentau inserția subcutanată a protezei.

Topografia infecției: 1 presternală, 6 coapsă, 16 triunghiul Scarpa (50%); 10 din 16 localizări subinghinale au avut aspect morfopatologic de pseudoanevrism.

Tratamentul pacienților cu infecție de proteză a determinat următoarea evoluție a cazurilor:

- Din 7 infecții precoce:
 - 2 decese în perioada postoperatorie (1 după excizia protezei, urmată de bypass obturator, 1 după excizia protezei și amputație de coapsă);
 - La 4 pacienți excizia protezei a fost urmată de amputație de coapsă;

- La 1 pacient cu infecție de proteză aortică, excizia și revascularizarea secundară prin bypass axilo-bifemural au condus la vindecare;

- La cele 18 infecții tardive, am efectuat:

- 12 excizii ale protezei infectate + tratament local urmate de:

- vindecare la 6 cazuri;
- amputații majore la alte 6 cazuri;

- 2 excizii și interpoziție de proteză impregnată antibiotic (1 caz) sau de grefon venos autolog (1 caz) urmate de vindecare;

- 4 excizii de proteză și bypass extraanatomic obturator pentru infecție în triunghiul Scarpa, urmate de vindecare.

Pentru RAS am analizat (tabel I) tipul trombozei secundare (precoce sau tardivă), tipul intervenției secundare, rezultatele RAS (operații multiple de salvare a membrului ischemic (rereOp), eșecul RAS (amputații majore - AMP).

Raportul RAS/ total leziuni ocluzive corectate primar + tip de grefă arterială defalcat pe 2 perioade (1997-2001 și 2002-2006) – (tabel II).

Tabel II. RAS/ tip de grefă vasculară.

1997 - 2001	2002 - 2006
49 RAS pt. 295 leziuni corectate (16,6%)	26 RAS pt. 367 leziuni corectate (7%) → 50%
107 vene autologe pt. 295 leziuni (36,3%)	173 vene autologe pt. 367 leziuni (47,1%) → Diferență 10% - 32 vene pt. leziuni suprainghinale
188 proteze pt. 295 leziuni (63,7%)	194 proteze pt. 367 leziuni (52,9%)

Raportul RAS/topografia leziunilor ocluzive revascularizate primar: am efectuat 24 RAS pentru leziuni ocluzive suprainghinale revascularizate primar și 51 RAS pentru leziuni ocluzive subinghinale revascularizate primar.

Concluzii și discuții

1. Infecțiile de proteză vasculară și trombozele precoce și tardive care necesită reconstrucție arterială

secundară domină reintervențiile postrevascularizare arterială și rămân o problemă importantă datorită riscului major de mortalitate sau de amputații majore.

2. Infecția de proteză după revascularizarea arterială periferică a membrelor inferioare rămâne o complicație majoră a chirurgiei vasculare, cu nivele de morbiditate și mortalitate extrem de ridicate [9]. În cazuistica studiată, prezența infecțiilor de proteză a condus în 2 cazuri la deces (cazuri cu infecții precoce) și la o rată crescută de amputații majore. La toți pacienții cu infecție de proteză spitalizarea a fost de lungă durată (peste 20 zile) și a necesitat eforturi logistice și costuri de spitalizare ridicate.

3. Factorii de risc întâlniți în determinarea infecțiilor de proteză sunt:

a. contaminarea septică (tehnică operatorie ce încalcă principiile aseptiei, abordul chirurgical al triunghiului Scarpa, reintervenții precoce, operații de lungă durată, tratament intravenos prelungit, intervenții simultane pe tubul digestiv, spitalizare îndelungată, gangrene septice distale, infecții superficiale de plagă [1,8,14];

b. Scăderea imunității pacienților vasculari prin afecțiuni asociate (malnutriție, diabet zaharat, insuficiență renală cronică, boli autoimune, obezitate, neoplazii, fumat);

c. Tipul de grefă vasculară - infecția de grefă vasculară apare în imensa majoritate a cazurilor atunci când se utilizează proteze sintetice; vena autologă este de obicei rezistentă la infecții. Aderența bacteriană la protezele de Dacron este de până la 100 de ori mai mare decât la pTFE [11].

În lotul studiat infecțiile de proteză au apărut mai frecvent la pacienții diabetici, la fumătorii înveterați, la pacienții cu leziuni septice distale și la cei cu hematoame posttraumatice postoperatorii (favorizate de tratamentul anticoagulant postoperator). La fel ca în datele comunicate în literatură [10,21], infecțiile de proteză vasculară au fost localizate mai frecvent în triunghiul Scarpa; operația de bypass obturator a fost utilizată cu succes la 4 pacienți cu infecții tardive subînghinale [20].

4. Având în vedere gravitatea infecțiilor de proteză vasculară, începând cu anul 2002, am utilizat tot mai frecvent grefoanele venoase autologe pentru reconstrucțiile arteriale în caz de ocluzii arteriale supraînghinale.

5. La pacientul cu infecție de proteză aortică am utilizat revascularizarea prin bypass extraanatomic axilobifemural după excizia protezei infectate, cu toate că era ideală implantarea in situ a unei homogrefe crioprezervate [23,25]; în prezent în România nu sunt disponibile aceste grefe vasculare. Nu am avut la dispoziție pentru revascularizarea in situ nici proteze colagenate impregnate sau proteze vasculare impregnate cu săruri de argint, cunoscute ca fiind rezistente la infecțiile microbiene [2].

6. Am efectuat intervenții de reconstrucție arterială secundară la 10,4% dintre pacienții la care am efectuat intervenții de revascularizare primară.

7. 2 din 11 pacienți la care am efectuat tromboendarterectomie + plastii de lărgire au necesitat reconstrucții secundare. În alegerea tipului de revascularizare primară preferăm operația de bypass și utilizăm preferențial tromboendarterectomia ca procedeu asociat în special pentru profundoplastie [15,16,19].

8. 95% dintre pacienții care au necesitat reconstrucții arteriale secundare au fost în stadiul de ischemie invalidantă la momentul revascularizării primare. Se cunoaște că, în general, pacienții aflați în stadiile de ischemie severă prezintă frecvent leziuni ocluzive sau stenotice difuze, cu pat distal precar, factor de risc major de tromboză secundară [5,6,12].

9. În cazuistica prezentată, 68 din 75 reconstrucții secundare au fost efectuate la pacienți la care în intervenția de revascularizare primară am utilizat proteze vasculare sintetice. Se cunoaște efectul trombogen al acestor grefe sintetice [3,17]; în ultimii 5 ani ai intervalului studiat rata de tromboze secundare a scăzut semnificativ: creșterea cu 10% a utilizării grefonului venos autolog a condus la o scădere a trombozei tardive cu peste 50%.

10. Trombozele secundare care au ajuns la reconstrucție arterială secundară sunt de peste 2 ori mai frecvente pentru localizările subînghinale comparativ cu cele subînghinale.

Bibliografie

1. ANTONIOS VS, NOEL AA, STECKELBERG JM et al - Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J Infect.* 2006, 53(1):49-55;
2. BATT M, MAGNE J, ALRIC P et al. - In situ revascularization with silver-coated polyester grafts to treat aortic infection: early and midterm results. *J Vasc Surg* 2003; 38: 983-989;
3. BAUMGARTNER R, SCHAINFELD L, GRAZIANI R - Peripheral Vascular Disease. *Ann Rev Med* 2005, 56: 249 - 272;
4. BOWER TC - *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. Vol. 18, No. 2, 2006, 190;
5. BREWSTER DC, PERLER BA, ROBINSON JG, DARLING RC - Aortofemoral graft for multilevel occlusive disease. Predictors of success and need for distal bypass. *Arch Surg* 1982, 117:1593-1600;
6. BREWSTER DC - Direct Reconstruction for Aortoiliac Occlusive Disease în R.B. Rutherford (ed): *Vascular Surgery*, Philadelphia, W.B.Saunders Co, 2000, 951-953;
7. Brewster DC - Direct Reconstruction for Aortoiliac Occlusive Disease în R.B. Rutherford (ed): *Vascular Surgery*, Philadelphia, W.B.Saunders Co, 2000, 960-967;
8. BSAC Steering Group - Treatment of hospital infections - prosthetic vascular graft infections. <http://www.bsac.org.uk/pyxis/> (22 Sept 2005);
9. BUNT TJ - Vascular graft infections: an update. *Cardiovasc Surg* 2001, 9: 225-233;
10. ENGIN C, POSACIOGLU H, AYIK F et al - Management of Vascular Infection in the Groin. *Tex Heart Inst J* 2005; 32(4): 529-534;
11. GIBBONS CP, FERGUSON CJ, FLIGELSTONE LJ - Experience with femoro-popliteal vein as a conduit for vascular reconstruction in infected fields. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:424-431;

12. HIRSCH et al - ACC/AHA Guidelines for the Management of PAD. *JACC* 2006, Vol.XX/ X: 25-30;
13. KANNAN RI, SALACINSKI HJ, BUTLER PE et al - Current status of prosthetic bypass grafts: A review. *J Biomed Mat Res* 2005, Vol. 74b, No.1: 57;
14. KOLAKOWSKI S JR, DOUGHERTY MJ, CALLIGARO DK - Does the timing of reoperation influence the risk of graft infection? *J Vasc Surg* 2006 Nov 20; 536-539;
15. LUTHER M, KANTONEN I, LEPANTALO M et al - Arterial intervention and reduction in amputation for chronic critical leg ischaemia. *Br J Surg* 2000, 4, vol. 87, 454-458;
16. MADIBA TE, MARS M, ROBBS JVA - Aortobifemoral bypass in the presence of superficial femoral artery occlusion: does the profunda femoris artery provide adequate runoff? *J. R. Coll. Surg. Edinb* 1998, 43 (5), 310-313;
17. MELLIÈRE D, DESGRANGES P, WARNIER DE WAILLY G - Extensive Unilateral Iliofemoral Occlusions: Durability of Four Techniques of Arterial Reconstructions. *Vascular*. 2004; 12 (5): 285-292;
18. MULLER KM, DASBACH G - The pathology of vascular grafts. *Current Topics in Pathology*, 1994, 86, 273-306;
19. RUTHERFORD RB, BAKER JD - Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg* 1997, 26:517-538;
20. RUTHERFORD RB - *Extra-anatomic Bypass*, în Rutherford R. B. (ed.): *Vascular Surgery*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 2000, 985-989;
21. SHERMAK MA, YEE K, WONG L - Surgical management of groin lymphatic complications after arterial bypass surgery. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(7):1954-1962;
22. TAYLOR SM, KALBAUGH CA, BLACKHURST DW et al - Determinants of functional outcome after revascularization for critical limb ischemia: an analysis of 1000 consecutive vascular interventions. *J Vasc Surg* 2006, 44(4):747-55;
23. TEEBKEN OE, BRAND S, HAVERICH A - Cryopreserved arterial allografts for in situ reconstruction of infected arterial vessels. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004, 27(6):597-602;
24. THOMAS L. FORBES TL, HARRIS KA - Non-Medical Management of Chronic Limb Ischemia. *CCS 2005 Peripheral Arterial Disease Consensus Document CC Final Pre CJC Pub*, 10-12;
25. ZHOU W, LIN PH, BUSH RL et al - In situ reconstruction with cryopreserved arterial allografts for management of mycotic aneurysms or aortic prosthetic graft infections: a multi-institutional experience; *TexHeart Inst J*, 2006;33(1):14-18.

MODIFICĂRI SPIROMETRICE ÎN HIPERREACTIVITATEA BRONȘICĂ INFECȚIOASĂ ȘI ALERGICĂ

DANA ALEXANDRESCU¹, ELENA BARBU², ALEXANDRU BĂLESCU¹,
MILENA MAN³, BOGDAN RAȚIU-DUMA⁴

¹Universitatea "Transilvania" Brașov, Facultatea de Medicină

²Spitalul de Pneumologie Brașov

³UMF Cluj, Facultatea de Medicină

⁴Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

Dana Alexandrescu <adanaso1970@yahoo.com>

Rezumat

Spirometria este un instrument simplu, larg răspândit, disponibil pentru investigarea funcției pulmonare. Modificările care apar la nivelul spirometriei în cazul bolilor alergice și infecțioase cu disfuncție ventilatorie obstructivă reprezintă o importantă metodă de depistare și cuantificare a afecțiunilor respiratorii.

Scopul acestei lucrări este de a depista modificările spirometrice în alergii/atopie asociate cu astmul bronșic, bronșita și wheezing-ul recurent și de a sublinia importanța diagnosticului precoce și eficiența diferitelor grupe de produse medicamentoase în reducerea simptomatologiei.

Cuvinte cheie: spirometrie, alergii, astm bronșic, disfuncție ventilatorie, hiperreactivitate bronșică.

SPIROMETRY MODIFICATIONS IN ALLERGIC AND INFECTIOUS BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS

Summary

Spirometry is a simple, widely available tool for investigating lung function.

Modifications that appear at spirometry in allergic and infectious diseases with obstructive ventilatory dysfunction are an important way to identify and measure the respiratory diseases.

The purpose of this paperwork is to correlate and identify the spirometry modifications between allergy/atopy and bronchial asthma, bronchitis, recurrent wheezing and also the importance, frequency, early diagnosis and the efficiency of different medications to reduce the symptomatology.

Key words: spirometry, allergy, bronchial asthma, ventilatory dysfunction, bronchial hyperresponsiveness.

Introducere

Măsurarea funcției pulmonare oferă o evaluare obiectivă a sistemului respirator și informații utile pentru diagnosticarea și monitorizarea afecțiunilor respiratorii la copil. Cel mai frecvent test de evaluare a funcției respiratorii este spirometria.

Acesta este un test ușor de efectuat, care permite măsurarea cantității de aer pe care pacientul o poate inspira sau expira voluntar, furnizând informații obiective și rapide privind volumul plămânilor și diametrul căilor respiratorii.

Spirometria este un instrument simplu, robust, larg răspândit, disponibil pentru investigarea funcției pulmonare.

Sunt publicate o serie de ghiduri pentru efectuarea și interpretarea valorilor obținute (1,2,3).

Diagnosticul clinic al astmului s-a bazat dintotdeauna pe istoricul de wheezing, tuse, dispnee și a fost susținut de prezența unei obstrucții a fluxului de aer (3).

Material și metodă

S-au analizat retrospectiv datele anamnestice, clinice și funcționale respiratorii la 74 pacienți cu vârste între 5 și 18 ani, care s-au prezentat la cabinetul de pediatrie din Dispensarul de Pneumologie Brașov, în perioada 01.05.2007-31.01.2008.

Obiective

Evidențierea corelației alergie/atopie cu astmul bronșic, bronșita, wheezing-ul recurent și modificările spirometrice ale funcției respiratorii în afecțiunile întâlnite. Evidențierea incidenței crescute a modificărilor spirometrice la copiii cu hiperreactivitate bronșică infecțioasă și alergică precum și a importanței acestora în diagnosticul precoce și managementul corect al afecțiunilor respiratorii obstructive.

Rezultate

Cele mai frecvente afecțiuni respiratorii obstructive apar cu predominanță la segmentul de vârstă 4-6 ani și 6-10 ani (29,72%), după care urmează segmentul de vârstă 15-18 ani (23%) iar segmentul de vârstă 11-14 ani (17,56%), pare a fi cel cu riscul cel mai mic de a dezvolta afecțiuni respiratorii obstructive. Ca și repartizare pe sexe a afecțiunilor respiratorii obstructive, sexul masculin este cel mai afectat (70%).

Simptomele dominante în afecțiunile respiratorii obstructive sunt: asocierea tuse, dispnee, senzație de constricție toracică (36,48%), tuse (29,72%), asocierea dispnee, wheezing (28,37%), rinoree intermitentă, sezonieră (5,3%).

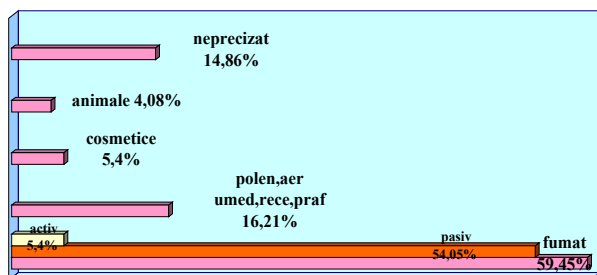


Fig.1. Frecvența triggerilor în afecțiunile respiratorii obstructive.

Factorii declanșatori ai unui episod de obstrucție sunt reprezentați de: factorii de mediu 16,21% (polenul, aerul umed, aerul rece), cosmeticele 5,4%, fumatul activ și pasiv 5,4%, animalele 4,08% (Fig.1).

Pe baza simptomatologiei de la prezentare precum și a celei din antecedente și a triggerilor atunci când aceștia pot fi identificați cel mai frecvent diagnostic stabilit de medicul curant este cel de astm bronșic (38%), urmat de cel de bronșită (31%), apoi wheezing recurent (11%) și în final de alte diagnostice (20%), etiologia cea mai frecventă fiind cea alergică (54,05%), apoi infecțioasă (15%) (virus sincițial respirator – cel mai frecvent) și mixtă (30,95%).

Cea mai frecventă asociere între alergie/atopie și boală obstructivă este cea dintre wheezingul recurent și alergie/atopie (75%), urmată de astm bronșic și alergie/atopie (71,3%) și pe ultimul loc asocierea bronșită și alergie/atopie (21,7%). Din cele 78,37% spirometrii efectuate (la 21,63% din pacienți nu s-a putut efectua spirometrie datorită condițiilor tehnice sau necooperării pacientului), o

mare parte au avut modificări de tip disfuncție respiratorie 68,96%. Printre cele mai frecvente tipuri de disfuncție ventilatorie, identificate la spirometrie se numără disfuncția ventilatorie mixtă 15%, disfuncția ventilatorie restrictivă 10%, disfuncția ventilatorie obstructivă 75%, iar în cadrul disfuncției ventilatorii obstructive cele mai frecvente 65% au fost formele ușoare, iar în 35% din cazuri cele moderate.

Dintre disfuncțiile ventilatorii obstructive decelate și testate o mare parte (36,66%) au fost reversibile conform criteriului de reversibilitate al astmului bronșic stabilit în ghidul GAMA al Societății Române de Pneumologie și anume creșterea valorii VEMS cu $\geq 12\%$ sau cu ≥ 200 ml din valoarea prebronhodilatator, după 15 minute de la administrarea a 200 μ g salbutamol pe cale inhalatorie, 46,68% nu au fost testate iar 16,66% nu au avut reversibilitate.

În cadrul diferitelor tipuri de disfuncție ventilatorie depistate, cele mai frecvente etiologii sunt: pentru DVO: etiologia mixtă infecțioasă și alergică (73,34%), urmată de etiologia infecțioasă (16,66%) și pe locul 3 alergia (10%), pentru DVM: etiologia infecțioasă (50%) urmată de etiologia alergică (33,34%) și etiologia mixtă (16,66%), pentru DVR: etiologia infecțioasă (75%) urmată de etiologia alergică (25%).

Medicația pare a avea aceeași eficiență indiferent de tipul ei și indiferent că este vorba de monoterapie sau asocieri medicamentoase, cu o ușoară superioritate a asocierii bronhodilatator și antileucotriene, 36%, față de 24% antihistaminic asociat cu simptomatice și câte 20% antileucotriene și corticoizi inhalatori.

Discuții

Astmul bronșic reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni cronice ale copilului, care determină un important număr de spitalizări în urgență și care are un impact deosebit asupra vieții zilnice a copilului dar și asupra familiei și anturajului în care evoluează copilul astmatic (1,4).

Dacă analizăm repartitia pe sexe, într-un studiu din S.U.A., incidența astmului la femei este mai mare decât la bărbați (9,5% față de 7,3%), spre deosebire de studiul efectuat unde au predominat afecțiunile respiratorii obstructive la sexul masculin în procent de 70%.

Ca și severitate au predominat formele ușoare (57%), față de formele severe (43%) (4).

Segmentul de vârstă 11-14 ani (17,56%), pare a fi cel cu riscul cel mai mic de a dezvolta afecțiuni respiratorii obstructive, valorile fiind comparabile cu cele din literatură (20,9%) (5), cele mai frecvente afecțiuni respiratorii obstructive fiind întâlnite la segmentul de vârstă 4-6 ani și la cel de 6-10 ani, în procente egale (29,72%), după care urmează segmentul de vârstă 15-18 ani (23%).

Printre pacienții diagnosticați cu astm, remarcă un studiu italian, atopia/alergia are o frecvență de 76,8%, cu o

predominanță la băieți față de fete (6,7).

Nafstad P, Brunekreef B, Skrandal A, Nystad W descoperă în cadrul unui studiu pe 10 ani că incidența diagnosticului de astm bronșic se situează la nivelul de 11,5%, rinita alergică 14,1% iar 24% din cazuri prezintă atopie, cu test cutanat pozitiv la cel puțin un alergen. În S.U.A., într-un studiu efectuat în St. Louis în 1992 și 2004 incidența astmului a fost de 18%, respectiv 20%, iar wheezing-ul recurent fără un diagnostic de astm a fost de 24%, respectiv 26% (10).

Se știe faptul că printre copii mai mari de 5 ani care au astm, 30% au avut un debut al simptomatologiei în primul an de viață și 70% au simptome la vârsta de 3 ani. În ciuda acestui fapt, astmul bronșic tinde să fie subdiagnosticat la copiii foarte mici, în special la cei care au wheezing doar în cazul unor infecții virale ale căilor respiratorii superioare (9,10). Acești pacienți sunt diagnosticați cu alte afecțiuni cum ar fi: bronșită astmatiformă, pneumonie recurentă sau bronșiolită recurentă. În cadrul programului terapeutic am constatat că efectuarea spirometriei la fiecare vizită a pacientului poate permite aprecierea riscului de diminuare progresivă a funcției respiratorii, precizarea triggerilor la obstrucțiile instalate la vârsta școlară și menținerea complianței copiilor la tratament.

Concluzii

1. Ansamblul terapeutic destinat ameliorării calității vieții copilului cu hiperreactivitate bronșică infecțioasă sau alergică, se bazează pe diagnosticul precoce al bolilor respiratorii și confirmarea acestuia de către specialistul alergolog, pe consilierea aparținătorilor și investigarea complexă a parametrilor funcționali respiratorii.

2. Spirometria are o importanță deosebită, ea reflectând prezența unei afecțiuni respiratorii obstructive uneori clinic neevidențiable; în astmul indus viral aprecierea

funcției respiratorii în dinamică devine importantă și pentru aprecierea prognosticului bolii.

3. Diagnosticarea corectă și la timp a wheezingului infantil, vârsta la care el se instalează, heterogenitatea acestei afecțiuni sunt doar câțiva factori care impun și metode fiabile de monitorizare adaptate vârstei și contextului socio-familial al copilului.

Bibliografie

1. http://www.srp.ro/resurse/documente/GAMA_practic.pdf.
2. <http://www.ers-education.org/pages/default/Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach.pdf> 2008.
3. DUNDAS I, MCKENZIE D: Spirometry in the Diagnosis of Asthma in Children. *Curr Opin Pulm Med.* 2006; 12(1):28-33.
4. GALANT S.P.: *J Pediatr* 2007;151:457-462,446-448.
5. MURPHY K.D: Challenges to the Management of Pediatric Asthma, Clinical Case, *Medscape Pediatrics*, August 2007.
6. HOUGHTON C.M, LAWSON N, BORRILL Z.L, WIXON C.L, YOXALL S., LANGLEY S.J, WOODCOCK A, SINGH D.: Comparison of the Effects of Salmeterol/fluticasone Propionate with Fluticasone Propionate on Airway Physiology in Adults With Mild Persistent Asthma. *Respir Res.* 2007;4:105-106.
7. RESTREPO R.D, PETERS J.: Near-Fatal Asthma: Recognition and Management, *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(1):13-23.
8. BALVINDER K, ANDERSON H.R, AUSTIN J, BURR M, HARKINS L.S, STRACHAN D.P, WARNER J.O: Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12-14 year old children across Great Britain (international study of asthma and allergies in childhood, ISAAC UK) *BMJ.* 1998 Jul 18; 317(7152): 205.
9. MERCEDES C. A, PORTNOY J.M: Diagnosing Asthma in Young Children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6(2): 101-105.
10. NAFSTAD P, BRUNEKREEF B., SKRANDAL A, NYSTAD W: Early Respiratory Infections, Asthma, and Allergy: 10-Year Follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics.* 2005; 116(2): 255-262.

INTERRELAȚIA DINTRE SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN DE TIP OBSTRUCTIV ȘI SINDROMUL METABOLIC

DOINA TODEA¹, CRISTINA BORZAN¹, BOGDAN PALTINEAN²,
LOREDANA ROȘCA³, ANDREEA HERESCU²

¹Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

²Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<doina_adina@yahoo.com>; <adasegarceanu@yahoo.com>;

<loredanarosca@yahoo.com>

Rezumat

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) se caracterizează prin episoade de obstrucție ale căilor aeriene superioare în timpul somnului și se manifestă printr-o somnolență diurnă excesivă cu afectarea calității vieții și de cele mai multe ori este răspunzător de producerea accidentelor rutiere prin adormirea la volan (1).

Numeroase studii clinice susțin asocierea SASO cu sindromul metabolic (1). De asemenea SASO se asociază independent cu un număr crescut de factori de risc cardiovascular cuprinși în sindromul metabolic (SM) și totodată crește prevalența acestuia. Prezența SASO crește probabilitatea dezvoltării sindromului metabolic de 9 ori (2,3). Se ridică de asemeni și problema influenței reciproce, adică a modului în care prezența sindromului metabolic ar putea fi responsabilă de agravarea SASO.

Scopul studiului a fost confirmarea/infirmarea unei posibile influențe a sindromului metabolic asupra parametrilor sindromului de apnee în somn.

Au fost luați în studiu 33 pacienți cu SASO la care s-a efectuat poligrafie, măsurători antropometrice, precum și evaluarea factorilor de risc cardiovascular. Nu s-a demonstrat o diferență semnificativă între valoarea indicelui de apnee/hipopnee la pacienții cu/fără sindrom metabolic, chiar dacă acesta s-a corelat semnificativ atât cu celelalte variabile poligrafice, cât și cu variabilele antropometrice (circumferință abdominală, greutate).

În concluzie, relația dintre sindromul metabolic și SASO nu este una unilaterală, influențele fiind reciproce și încă insuficient cuantificate.

Cuvinte cheie: *sindrom de apnee în somn de tip obstructiv, sindrom metabolic, indice de apnee/hipopnee, circumferința abdominală, risc cardiovascular.*

RELATIONSHIP BETWEEN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AND METABOLIC SYNDROME

Summary

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by episodes of obstruction of the upper airways during sleep and manifests by excessive day sleepiness with the impairment of the quality of life, being most frequently responsible for traffic accidents caused by sleep at the wheel (1).

Many clinical studies support the association of OSAS with metabolic syndrome (1). OSAS is also independently associated with an increased number of cardiovascular risk factors included in metabolic syndrome (MS), whose prevalence it increases. The presence of OSAS results in a 9-fold increase in the probability of development of metabolic syndrome (2,3). The problem of a mutual influence is also posed, i.e. of the way in which the presence of metabolic syndrome might be

responsible for the aggravation of OSAS.

The aim of the study was the confirmation/rejection of a possible influence of metabolic syndrome on the parameters of sleep apnea syndrome.

The study included 33 patients with OSAS who underwent polygraphic recording, anthropometric measurements, as well as the assessment of cardiovascular risk factors. No significant difference was demonstrated between the value of the apnea/hypopnea index in patients with/ without metabolic syndrome, even if this was significantly correlated with both the other polygraphic variables and the anthropometric variables (abdominal circumference, weight).

In conclusion, the relationship between metabolic syndrome and OSAS is not unilateral, the influences are mutual and still insufficiently quantified.

Keywords: obstructive sleep apnoea syndrome, metabolic syndrome, cardiovascular risk.

Introducere

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) reprezintă la ora actuală o problemă importantă atât din punct de vedere medical, dar și din punct de vedere social, fiind cauza a numeroase accidente rutiere.

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv se caracterizează prin episoade repetate de obstrucție ale căilor aeriene superioare în timpul somnului, asociate cu creșterea eforturilor respiratorii, cu scăderea intermitentă a saturației arteriale a oxigenului, cu creșteri ale presiunii arteriale sistemice și pulmonare și cu fragmentări ale somnului. Simptomele principale ale SASO sunt reprezentate de pauze respiratorii nocturne întrerupte de episoade intermitente de sforăit puternic, zgomotos (1). Apneea obstructivă reprezintă întreruperea fluxului aerian la nivel oronazal cu durată de cel puțin 10 secunde și cu persistența mișcărilor toracoabdominale. Hipopneea reprezintă reducerea fluxului aerian cu 50 % acompaniată de o desaturare $\geq 4\%$ și de reducerea mișcărilor toracice (2). Indicele de apnee/hipopnee exprimă numărul de episoade de apnee și hipopnee pe ora de somn (4).

Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Respiratorii în Timpul Somnului, revizuită recent și publicată de Academia Americană de Medicină a Somnului, se consideră că un pacient prezintă SASO când are un indice de apnee/hipopnee ≥ 15 , independent de simptomatologie sau are un indice de apnee/hipopnee > 5 asociat cu oricare din următoarele simptome:

1. somnolență diurnă, somn neodihnit, oboseală sau insomnie;
2. trezire matinală cu senzație de tuse;
3. sforăit puternic, zgomotos sau pauze respiratorii

raportate de partenerul de viață (5).

Mulți investitori au observat că obezitatea centrală, hipertensiunea, rezistența la insulină, test de toleranță alterată la glucoză, dislipidemia coexistă frecvent la pacienți, dar numai începând cu Reaven în 1988 agregarea acestor factori a fost încadrată sub denumirea de sindrom metabolic (6).

Pentru a simplifica cercetarea clinică și stabilirea diagnosticului, în 1998 World Health Organisation (WHO) și apoi în 2001 National Cholesterol Education Program (NCEP) propun noile criterii de diagnostic (vezi tabel 1).

Diagnosticul de sindrom metabolic se bazează pe oricare 3 factori după ATP III sau pe întrunirea factorilor de risc 1,2,4 și 5 sau 6 după criteriile WHO (7,8).

Recent Federația Internațională a Diabetului recomandă o nouă definiție pentru sindromul metabolic. Această definiție include trei modificări comparativ cu NCEP :1) obezitatea centrală a fost transformată în variabilă obligatorie; 2) circumferința taliei a fost redusă la 94 cm pentru bărbați și 80 cm pentru femei, cu mențiunea că la asiatici se consideră factor de risc circumferința taliei la bărbați peste 90 cm, iar la femei peste 80 cm; 3) nivelul glicemiei a jeun a fost redus 100 mg/dl (9).

Se ridică problema dacă efectele negative ale SASO sunt de sine stătătoare sau sunt datorate asocierii cu sindromul metabolic și de asemeni se încearcă susținerea /infirmarea ideii că atenuarea anormalităților din cadrul sindromului metabolic prin tratamentul SASO va reduce prevalența sindromului metabolic la pacienții cu SASO.

Studiul prezent își propune evaluarea interrelației dintre parametrii SASO și factorii de risc cardiovasculari.

Tabel 1: Comparatie între criteriile de diagnostic ale SM : NCEP-ATPIII versus WHO.

FACTORI DE RISC	NCEP III	WHO
1. Obezitatea	Circumferința taliei peste 102 cm la bărbați și peste 88 cm la femei	IMC peste 30kg/m ² și sau raportul talie șold peste 0,9 la bărbați și peste 0,85 la femei
2. Hipertensiunea arterială	>130/>85mmHg	>140/>90 mmHg
3. Glicemia a jeun	>110mg/dl	Nefolosită în diagnostic
4. Microalbuminuria	Nefolosită în diagnostic	>20g/dl
5.Trigliceridele	>150 mg/dl	>150mg/dl
6. HDL COLESTEROL	<40 mg/dl la barbați <50 mg/dl la femei	<35 mg/dl la bărbați <39 mg/dl la femei

Material și metodă

Au fost incluși în studiu 33 pacienți, 10 femei și 23 bărbați, cu vârsta medie 48.93 ± 11.49 ani (vârsta minimă 25, vârstă maximă 70) cu SASO investigați pentru evaluarea severității și prognosticului bolii în Clinica de Pneumologie Cluj-Napoca în perioada mai 2007-august 2007.

La toți pacienții s-a efectuat poligrafie înregistrându-se următorii parametri: indice de apnee/hipopnee, saturația medie a oxigenului, indice de desaturare, saturația minimă a oxigenului, episoade de sforăit, indice de sforăit. De asemeni pentru evaluarea somnolenței diurne excesive, s-a efectuat scala de somnolență Epworth.

În același timp au fost înregistrate măsurători antropometrice (greutate, înălțime, indice de masă corporală, circumferință gât, circumferință abdominală) și s-a evaluat riscul cardiovascular, determinându-se glicemia, profilul lipidic.

Rezultate

Valorile medii ale scalei Epworth, precum și ale variabilelor înregistrate la poligrafie sunt prezentate în tabelul 2. Toți pacienții au prezentat valori ale indicelui de apnee/hipopnee mai mari de 15.

Referitor la variabilele amintite anterior, nu s-au înregistrat diferențe semnificative în ceea ce privește media $\pm$ deviația standard în funcție de sexul pacienților.

De asemeni s-au calculat valorile medii $\pm$ deviația standard a indicilor antropometrici, valori prezentate în tabelul 3.

Obezitatea a fost prezentă la aproximativ 73 % din pacienți.

În ceea ce privește influența asupra indicilor antropometrici a sexului pacienților, s-au înregistrat diferențe semnificative doar la următoarele variabile: circumferința gâtului ($p=0.015$), înălțimea ($p<0.001$) și indicele de masă

corporală - IMC ($p=0.04$). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative în ceea ce privește circumferința abdominală și greutatea pacienților.

Pacienții au fost evaluați din punct de vedere biochimic, urmărindu-se statusul glicemic și profilul lipidic, valorile fiind prezentate în tabelul 4.

51.5% dintre pacienți au fost hipertensivi (7 femei respectiv 10 bărbați), 21.2 % dislipidemici (o femeie, respectiv 6 bărbați), 15.2% diabetici (2 femei, respectiv 3 bărbați). Din totalul pacienților 51.5% au prezentat sindrom metabolic (7 femei, 10 bărbați). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative a acestor variabile între femei și bărbați.

Dintre variabilele antropometrice, atât circumferința abdominală, cât și indicele de masă corporală au fost semnificativ mai crescute la pacienții hipertensivi, comparativ cu cei normotensivi ($p=0.001$ - circumferința abdominală, respectiv $p=0.006$ - IMC). De asemeni saturația medie a fost semnificativ mai scăzută la pacienții hipertensivi ($p=0.048$).

Aceleași constatări au fost evidențiate și în ceea ce privește legătura dintre prezența/absența diabetului și circumferința abdominală, indicele de masă corporală și saturația medie a oxigenului. Astfel pentru toate trei variabilele a existat diferență semnificativă între pacienții nondiabetici și diabetici ($p=0.006$ pentru circumferința abdominală, $p=0.022$ pentru IMC, $p=0.08$ pentru saturația medie).

Nu a existat diferență semnificativă în ceea ce privește valoarea indicilor poligrafici și antropometrici la pacienții dislipidemici, comparativ cu cei normolipidemici.

Într-o analiză ulterioară, pacienții au fost stratificați în funcție de prezența sau absența sindromului metabolic. Saturația medie a fost semnificativ mai scăzută la pacienții cu sindrom metabolic, comparativ cu cei fără sindrom metabolic ($p=0.012$).

Tabel 2. Valori medii $\pm$ deviații standard, valoare minimă și maximă pentru scala Epworth, precum pentru indicii poligrafici.

	Minimum	Maximum	Medie	Deviație std
SCALA EPWORTH	4.00	24.00	12.6667	4.2180
INDICE APNEE/HIPOPNEE	18.30	92.70	53.5938	20.0688
SFORAIT	48.00	4721.00	1612.0625	1492.7087
INDICE DE SFORAIT	7.50	637.10	241.1233	193.9717
SaO2 MEDIE	77.00	95.00	90.3438	5.2154
INDICE DESATURARE	2.70	146.30	46.1813	30.3687
SaO21 MINIMA	27.00	88.00	68.0313	16.3164

Tabel 3. Valori medii $\pm$ deviații standard, valoare minimă și maximă a indicilor antropometrici.

	Minima	Maxima	Medie	Deviație std.
CIRCUMFERINTA GAT	35.00	53.00	43.8030	3.6826
CIRCUMFERINTA ABDOMINALA	84.00	185.00	121.3636	19.9089
GREUTATE	70.00	160.00	103.5758	21.8375
INALTIME	157.00	188.00	173.2424	9.0796
INDICE DE MASA CORPORALA	23.46	57.37	34.6445	7.7289

Tabel 4. Valori medii $\pm$ deviații standard, valoare minimă și maximă a parametrilor bichimici.

	Minim	Maxim	Medie	Deviație std.
GLCEMIE	84.00	256.00	123.0000	50.1132
TRIGLICERIDE	64.00	366.00	167.1889	101.2292
HDL	37.00	59.60	43.40000	10.8308
COLESTEROL	179.00	246.00	203.8909	21.1209

Indicele de apnee/hipopnee s-a corelat cu variabilele poligrafice (saturația medie $p=0.009$, indicele de desaturare $p<0.0001$), cu scala Epworth ($p<0.0001$), dar și cu variabile antropometrice (circumferință gât $p=0.007$, circumferință abdominală $p<0.0001$, greutatea $p<0.0001$, IMC $p<0.0001$).

De asemeni indicele de apnee/hipopnee a fost mai crescut la pacienții hipertensivi/diabetici/dislipidemici comparativ cu cei fără patologia respectivă, chiar dacă diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. Pacienții cu sindrom metabolic au prezentat un indice de apnee/hipopnee mai crescut (57.2 ± 19.6), comparativ cu cei fără sindrom metabolic (49.5 ± 20.43), $p=0.28$.

La 14 pacienți (42%) s-a inițiat terapia prin ventilatoare cu presiune pozitivă continuă (CPAP), iar la aceștia media indicelui de apnee/hipopnee sub tratament a fost de 5, cu o deviație standard de 1,66 la o lună de la începerea tratamentului.

Discuții

Mecanismele fiziopatologice ale SASO și SM sunt comune și sunt reprezentate de: activarea sistemului nervos vegetativ simpatic, disfuncția endotelială, stressul oxidativ, inflamația sistemică, hipercoagulabilitatea, insulinorezistența (1).

În concordanță cu datele din literatură (prevalența SASO la femei 2%, la bărbați 4%), proporția pacienților cu SASO a fost „în favoarea” sexului masculin (10).

Studiul de față s-a efectuat pe pacienți cu forme severe de SASO, reprezentând doar vârful aisbergului pacienților cu această boală, deoarece adresabilitatea spre laboratorul de somnologie este tardivă, în prezența unei simptomatologii invalidante reprezentate de: somnolență diurnă accentuată, sforăit puternic, tulburări de concentrare și de memorie, scăderea vigilenței.

Datele obținute sunt în concordanță cu literatura de specialitate, relevând o corelație puternică între indicele de apnee/hipopnee și scala Epworth. Deși indicele de apnee/hipopnee s-a corelat semnificativ statistic cu variabilele antropometrice, nu s-a evidențiat o diferență semnificativă între valoarea sa la pacienții cu și fără sindrom metabolic. Explicația ar putea fi duală, rezidând atât în numărul mic de pacienți luați în studiu, dar și în valorile bazale crescute ale indicelui de apnee/hipopnee la toți pacienții.

Este important că atât sindromul metabolic, cât și hipertensiunea au fost prezente la 51.5% dintre pacienții cu SASO, iar indicele de apnee/hipopnee a fost mai mare la pacienții cu aceste patologii.

Este cunoscută în literatură asocierea independentă a SASO cu hipertensiunea arterială, datorită activării sistemului nervos vegetativ simpatic ca și consecință a hipoxemiei nocturne intermitente (11).

Conform datelor din literatură, SASO și sindromul metabolic au un factor etiologic de risc comun și anume obezitatea, 50 % dintre pacienții cu SASO fiind obezi (12).

În studiul de față, proporția pacienților obezi a fost chiar mai ridicată (73%), posibil datorită includerii în studiu a pacienților cu forme severe de SASO.

Obezitatea și SASO se influențează reciproc în sensul că obezitatea predispozează la SASO, iar SASO prin hipersomnolență diurnă și activitate fizică redusă întreține obezitatea. S-a arătat că reducerea cronică a orelor de somn se asociază cu obezitatea, ridicându-se astfel suspiciunea că deprivarea de somn poate induce obezitate.

La pacienții cu SASO este întâlnită obezitatea de tip central, adipozitatea viscerală fiind cea care predispozează la dezvoltarea acestui sindrom și la numeroase tulburări metabolice cum ar fi: insulinorezistența, dislipidemia, diabetul zaharat tip II (13).

Circumferința abdominală, indicator al adipozității viscerale, a fost semnificativ statistic crescută la pacienții cu hipertensiune, diabet zaharat și sindrom metabolic, corelându-se în același timp cu severitatea indicelui de apnee/hipopnee.

Deoarece tratamentul SASO prin ventilatoare cu presiune pozitivă continuă determină scăderi ale valorilor tensiunii arteriale, creșterea statusului antioxidant total, reducerea inflamației sistemice, creșterea sensibilității la insulină (1) se ridică întrebarea dacă un tratament susținut al SASO ar putea reduce prevalența SM, morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.

În studiul actual 42% dintre pacienți au început terapia CPAP, la o lună de tratament s-a observat o reducere semnificativă a indicelui de apnee/hipopnee, iar prin urmărirea în continuare a pacienților la 3, 6, 12 luni se vor putea cuantifica beneficiile acestui tratament asupra comorbidităților: hipertensiune arterială, sindrom metabolic, obezitate.

În concluzie, se observă asocierea frecventă a SASO cu hipertensiunea arterială și, respectiv, cu sindromul metabolic. În același timp, prezența acestor boli accentuează severitatea SASO, reliefând influența reciprocă și interrelația dintre sindromul metabolic și SASO.

Ca orice studiu, și acesta prezintă limite, pe de o parte ar fi numărul mic de pacienți luați în observație pe o perioadă scurtă de timp, iar pe de altă parte adresabilitatea tardivă a pacienților cu forme severe de SASO.

Bibliografie

1. W.T. MCNICHOLAS AND M.R. BOSIGNORE. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease : current evidence, basic mechanism and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-178.
2. S.R. COUGHLIN, L. MAWDSLEY, J. A. MUGARZA. P.M.A.CALVERLEY, J.P.H.WILDING. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *European Heart Journal* 2004;25:735-741.
3. A. GRUBER, F. HORWOOD, J. SITHOLE, N.J. ALI AND I. IDRIS. Obstructive sleep apnoea is independently associated with metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovascular diabetology* 2006;5:22.

-
4. N. WIERNSPERGER, P. NIVOIT, E. BOUSKELA. Obstructive sleep apnea and insulin resistance : a role for microcirculation? *Clinics* 2006;61(3):253-66.
 5. R. SHIMURA, K. TATSUMI, A. NAKAMURA ET AL. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep annea-hyponea syndrome. *Chest* 2005;127(2):543-549.
 6. G. REAVEN. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37(12): 1595-607
 7. 1999 WORLD HEALTH ORGANISATION-INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION. Guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens.*
 8. EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. *JAMA* 2001;285: 2486-2497.
 9. THE IDF CONSENSUS WORLDWIDE DEFINITION OF THE METABOLIC SYNDROME. Available at http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
 10. YOUNG T, PALTA M., DEMPSEY J, SKATRUD J, WEBER S, BADR S. The occurrence of sleep-disorders breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-35
 11. R.C. BASNER. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2007;356:1751-8
 12. K. TATSUMI, Y. KASAHARA, K. KORUSU ET AL. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005, 127:716-721.
 13. S.R. IYER, R.R. IYER. Sleep and obesity in the causation of metabolic syndrome. *Int J Diab Dev Ctries* 2006;26:63-69

NEFRITA TUBULO-INTERSTIȚIALĂ ASOCIATĂ NEFROPATIEI GLOMERULARE LA COPIL

ANA-MARIA CHINDRIȘ¹, DAN GHEBAN², MIRCEA NANULESCU³

¹Spitalul Județean de Urgență, Rm. Vâlcea

²Catedra de Anatomie Patologică - Spitalul Clinic de Copii Cluj

³Clinica Pediatrie III - UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca

Ana-Maria Chindriș <aderana@yahoo.com>

Rezumat

Autorii studiază la bolnavii cu nefropatie glomerulară rolul leziunilor asociate de nefrită tubulo-interstițială (NTI) asupra evoluției. Studiul a fost efectuat asupra unui grup de 51 copii cu nefropatie glomerulară, la care s-a practicat puncție biopsie renală în scop diagnostic. În funcție de prezența sau absența leziunilor de NTI au fost alcătuite două loturi. La includerea în studiu, la lotul de copii cu nefropatie glomerulară asociat cu leziuni de NTI, comparativ cu lotul la care lipseau leziunile de NTI s-a înregistrat mai frecvent hematuria macroscopică (40% versus 23%) și retenția azotată (48% versus 26,9%), leziuni de glomerulonefrită membranoproliferativă (5 cazuri versus 1) și de glomerulopatie cu proliferare epitelială (2 cazuri versus 0). Urmărirea celor două loturi la 6 respectiv 12 luni de la includerea în studiu a evidențiat o evoluție mai puțin favorabilă a copiilor cu glomerulopatie asociată cu leziuni de NTI: remisia completă în primele patru săptămâni s-a obținut mai rar (18% versus 71%), insuficiența renală s-a înregistrat doar la acest lot, corticosensibilitatea s-a constatat mai rar (41% versus 71%).

Rezultatele studiului demonstrează rolul de marker evolutiv nefavorabil al prezenței leziunilor de NTI la un copil cu nefropatie glomerulară.

Cuvinte cheie: nefrita tubulo-interstițială, evoluție, nefropatii glomerulare, copil.

TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS ASSOCIATED TO GLOMERULAR LESSION TO CHILD

Summary

We analysed the role of tubulointerstitial nephritis associated to glomerular lesion concerning evolution. The study was made on 51 children with glomerular nephropathy, with renal biopsies for diagnosis. In function of presence/absence of tubulointerstitial lesion we made two groups. At the beginning of the study, the group of children with glomerular nephropathy with tubulointerstitial disease had more frequency macroscopic haematuria (40% versus 23%) and kidney failure (48% versus 26,9%), membranoproliferative glomerulonephritis (5 cases versus 1), rapidly progressive glomerulonephritis (2 cases versus none). The evaluation to 6 and 12 month from the beginning of our study showed the poor evolution to children with tubulointerstitial lesion associated with glomerular nephropathies. The complete remission in the first 4 weeks was rare (18% versus 71%), the kidney failure was only in this group, the corticosensibility was rare (41% versus 71%). The results to our study demonstrated the unfavorable role of TI lesion to a child with glomerular nephropathies.

Key words: tubulointerstitial lesion, evolution, glomerular nephropathies, children.

Introducere

Marea majoritate a nefropatiilor glomerulare sunt produse prin mecanism imuno-alergic. Leziunile glomerulare evoluează fie spre «reparare» cu vindecare, fie spre cronicizare cu dezvoltarea în timp a sclerozei glomerulare. Evoluția progresivă, spre cronicizare, este posibilă și după încetarea acțiunii factorului etiologic inițial. Există mai multe mecanisme implicate în progresivitatea leziunilor glomerulare: reducerea numărului de glomeruli funcționali cu hipertrofierea celor rezanți cu hipertensiune la nivelul arteriolei glomerulare, proteinuria, autoîntreținerea procesului imun. Uneori, într-o glomerulopatie sunt prezente și leziuni inflamatorii tubulo-interstițiale. Există o relație patogenetică între leziunile glomerulare și cele tubulo-interstițiale. Prezența nefritei tubulo-interstițiale (NTI) asociate reprezintă un factor de întreținere și progresie pentru leziunile glomerulare.

În acest studiu ne-am propus să analizăm în ce măsură asocierea leziunilor de NTI influențează evoluția nefropatiei glomerulare.

Material și metodă

Au fost incluși în studiu un număr de 51 copii internați în Clinica Pediatrie III Cluj-Napoca în perioada 1992-2004 cu nefropatie glomerulară la care s-a efectuat puncție biopsie renală pentru diagnostic. Puncția biopsie renală a avut următoarele indicații: sindrom nefritic, sindrom nefrotic, hematurie izolată, retenție azotată la debut.

Biopsia renală s-a efectuat prin tehnica percutanată, cu ghidarea acului de puncție prin ultrasonografie. Am utilizat ghidajul ecografic cu scopul creșterii șansei de a obține un fragment de rinichi și de a minimaliza riscul unor complicații. Fragmentul de rinichi a fost inclus în parafină, secționat la 5 microni și colorat Hematoxilină-Eozină, Gömör și Tricrom Masson. S-a considerat interpretabil histopatologic fragmentul de rinichi care conține cel puțin 10 glomeruli.

În funcție de prezența sau absența leziunilor de NTI au fost alcătuite două loturi: lotul de studiu format din copii cu nefropatie glomerulară și leziuni de NTI (25 copii) și lotul martor format din copii doar cu leziuni glomerulare

(26 copii).

Bolnavii au fost urmăriți o perioadă de 12 luni. În evoluție au fost monitorizați parametrii clinici și de laborator: edemele, hematuria, proteinuria, TA (tensiunea arterială), clearance-ul creatininei, ureea sanguină, eficiența corticoterapiei.

Rezultate

La cei 51 copii cu nefropatie glomerulară puncția biopsie renală a avut următoarele indicații: sindrom nefritic - 32 cazuri, sindrom nefrotic - 11 cazuri, hematurie izolată - 5 cazuri, retenție azotată la debut - 3 cazuri. La cei 51 pacienți am decelat leziuni tubulo-interstițiale la 49% din cazuri.

În tabelul 1 sunt prezentate datele demografice și clinice la debut la cele două loturi studiate: lot A - copii cu leziuni de glomerulonefrită cu leziuni tubulo-interstițiale și lot B - copii cu leziuni de glomerulonefrită fără leziuni tubulo-interstițiale.

La includerea în studiu, la lotul de copii la care nefropatia glomerulară asocia leziuni de NTI s-a înregistrat mai frecvent durată mai lungă a intervalului dintre debutul bolii și momentul efectuării puncției biopsie renală, hematuria macroscopică (40% vs 23%), retenția azotată (48% versus 26,9%) (tabelul 1). Se constată predominanța sexului masculin la cazurile de nefropatie glomerulară asociată cu leziuni tubulointerstițiale. Sindromul nefritic a fost prezent mai frecvent la cazurile de nefropatie glomerulară cu nefrită tubulo-interstițială asociată.

Am analizat tipurile de leziuni glomerulare prezente la cele două loturi, rezultatele fiind redate în tabelul 2. Se remarcă un număr mai mare de cazuri cu leziuni de glomerulonefrită mezangioproliferativă (MzP) și membranoproliferativă (GNMP) la copiii la care leziunile glomerulare s-au asociat cu leziuni tubulo-interstițiale. De asemenea cele două cazuri de glomerulonefrită cu proliferare epitelială se regăsesc doar la acest lot. Se observă un număr mai mare de cazuri cu leziuni minime glomerulare la lotul B format din copii cu glomerulonefrită fără leziuni tubulo-interstițiale. Am constatat o distribuție relativ egală a cazurilor cu leziuni de glomeruloscleroză focal-segmentară în cele două loturi.

Tabelul 1. Caracteristicile celor două loturi la debut.

	Lot A (GN cu NTI) N=25	Lot B (GN fără NTI) N=26	P
Vârsta medie	11,625 ± 3,5 ani (2,8 - 16 ani)	10,4 ± 4,82ani (3,7 ani-18 ani)	NS
Sex masculin	9/ 25 (36%)	20/26 (76%)	P= 0,003
Durata evoluției anterior PBR	4,3 ± 2,9 ani (1,5 - 6 ani)	2,4± 2 ani (0,5 -4 ani)	NS
Hematurie -macroscopică -microscopică	10/25 (40%) 11/25 (44%)	6/26 (23%) 9/26 (34,6%)	NS NS
Sindrom nefritic	20/25 (80%)	12/26 (46%)	NS
Sindrom nefrotic	2/ 25 (8%)	9/26 (35%)	NS
HTA	8/25 (32%)	10/26 (38,5%)	NS
Retenție azotată	12/25 (48%)	7/26 (26,9%)	NS

Tabelul 2. Tipurile de leziuni histologice glomerulare.

Tipuri de leziuni	Lot de studiu (Glomerulopatie cu NTI) N=25 pacienți	Lotul martor (Glomerulopatie fără NTI) N=26 pacienți
LMG	1	6
GNMzP	10	8
GNM	1	1
GNMP	5	1
GSFS	6	7
N IgA	0	3
GNPE	2	0

Legendă:

LMG: leziuni minime glomerulare

GNMzP: glomerulonefrită mezangioproliferativă

GNM: glomerulonefrită membranoasă

GNMP: glomerulonefrită membrano-proliferativă

GSFS: glomeruloscleroză focal-segmentară

N IgA: nefropatie cu IgA

GNPE: glomerulonefrită cu proliferare epitelială (semilune)

La pacienții incluși în studiu s-a urmărit comparativ pe cele două loturi (copii cu nefropatie glomerulară cu sau fără leziuni de NTI asociată) evoluția sindromului hidropigen, a tensiunii arteriale, a retenției azotate, persistența proteinuriei și a hematuriei după 6 respectiv 12 luni de la includerea în studiu. S-a evaluat eficiența tratamentului cortizonic.

Persistența sindromului hidropigen după 6 luni de la includerea în studiu a fost de 4 ori mai mare la lotul de copii cu nefropatie glomerulară cu leziuni de nefrită tubulo-interstițială, comparativ cu lotul de copii cu nefropatie glomerulară fără leziuni de nefrită tubulo-interstițială. Toate aceste date sunt redată în tabelul 3.

Remisia completă în primele 4 săptămâni s-a înregistrat la lotul de copii cu nefropatie glomerulară fără leziuni tubulointerstițiale într-un procent de 71 % față de 18% la cazurile cu glomerulonefrită cu leziuni tubulo-interstițiale (p=0,00096).

La lotul de copii cu leziuni de glomerulonefrită cu nefropatie tubulo-interstițială asociată s-a înregistrat corticorezistență într-un procent de 53% față de 14% la copiii cu leziuni de glomerulonefrită fără nefrită tubulo-interstițială asociată (p= 0,010).

Discuții

Importanța leziunilor tubulointerstițiale în glomerulonefrite a fost studiată intens în ultimii ani¹. Inflamația interstițială și leziunile tubulare acompaniază majoritatea tipurilor de glomerulonefrite și au un rol major în progresia leziunilor renale.

Incidența NTI primare variază în funcție de aria

Tabelul 3. Evoluția celor două loturi (GN cu leziuni TI și GN fără leziuni TI) la 6 luni și la 12 luni de urmărire.

	Lot A(GN+ NTI)	Lot B (GN)	p
Sindrom hidropigen			
- la 6 luni	11/20 (55%)	4/21 (19%)	P=0,016
- la 12 luni	4 /16 (25%)	2/21 (10%)	
HTA			
- la 6 luni	5 / 20 (25%)	3 /21 (14%)	NS
- la 12 luni	1 /16 (6%)	1 /21 (5%)	NS
Insuficiența renală			
a) la 6 luni			
-stadiul I	3/20 (15%)	0/21	NS
-stadiul II	3/20 (15 %)	0/21	NS
b) la 1 an			
-stadiul I	1 /16	0/21	NS
-stadiul II	2 /16 (12,5%)	0/21	NS
Persistența proteinuriei			
- la 6 luni	17/20 (85%)	9/21 (43%)	P=0,005
- la 12 luni	12/16 (75%)	6/21 (29%)	
Hematurie			
M -6 luni	1/20 (5%)	0 / 21	NS
-12 luni	0/ 16	0/ 21	NS
m – 6 luni	8 / 20 (40%)	8/21(38%)	NS
- 12 luni	7 / 16 (44%)	5/21 (24%)	NS
Remisia sindromului nefrotic			
a) completă			P=0,00096
- < 4 săptămâni	3/17 (18%)	15/21 (71%)	
- 1-4luni.	6/17 (35%)	10/21 (48%)	
- > 4 luni	6/17 (35%)	10/21 (47,6%)	
b) incompletă			
- la 6 luni	0/17	7/21	NS
- la 12 luni	3/16 (18,8%)	3/19 (15,8%)	NS
Eficiența tratamentului			
-corticosensibilitate	7/17 (41%)	15/21 (71%)	NS
-recidive frecvente	3/17 (18%)	5/21 (24%)	NS
-corticorezistență	9/17 (53%)	3/21 (14%)	P=0,010

Legendă:

Hematurie M- macroscopică

Hematurie m- microscopică

geografică, criteriile și modul de diagnostic. Frecvența reală a acestei boli nu se cunoaște deoarece există reticență în efectuarea puncției biopsie renale și în multe centre această investigație nu se efectuează de rutină, deși puncția biopsie renală rămâne metoda „gold standard” de diagnostic.

La cei 51 pacienți incluși în lot, am decelat leziuni tubulo-interstițiale la 49% din cazuri, într-un procent mai mare față de alte studii, dar pe un lot mai mic de pacienți. Covic și colaboratorii² au analizat retrospectiv un lot de 635 pacienți (adulți și copii), internați în spital într-un interval de 10 ani (1995-2004), proveniți din regiunile Moldova și Banat, la care s-a efectuat biopsie renală echoghidată. Au fost analizate datele clinico-paraclinice, tipul de leziuni histologice și complicațiile post biopsie renală. Incidența NTI a fost raportată la 1,5% cazuri. Diferențele mari de frecvență dintre rezultatele noastre și cele menționate de Covic și colaboratorii s-ar explica prin menționarea în studiul lui Covic doar a leziunilor histologice dominante.

Batinic și colaboratorii³ au analizat datele clinice și histopatologice obținute de la un lot de 565 copii cu vârste sub 17 ani, internați în 9 spitale din Croația în intervalul 1991-2004 și la care s-a efectuat puncție biopsie renală. Indicațiile PBR au fost: sindromul nefrotic, proteinuria/hematuria asimptomatică, sindromul nefritic. Incidența NTI a fost raportată la 16 cazuri (2,8%). Tot în Croația, Bazina și colab.⁴ au efectuat un studiu retrospectiv pe toate biopsiile renale efectuate la un număr de 65 copii cu vârste sub 18 ani internați în perioada 1995-2005. Au fost analizate indicațiile puncției biopsie renală și corelațiile clinico-patologice. Indicațiile puncției biopsie renală au fost diferite față de studiul nostru: sindrom nefrotic 41,5%, hematurie cu proteinurie 23,1% și hematurie izolată 12,3%. Leziunile TI au fost raportate într-un procent de 6,2%.

În studiul de față, am corelat datele clinice cu cele anatomo-patologice obținute prin biopsie renală la un număr de 51 copii cu vârste între 2 ani 6 luni și 16 ani. Am constatat predominanța sexului masculin, date concordante cu cele raportate de Rivera și colab.⁵ Panichi și colab.⁶ au analizat toate biopsiile renale efectuate în Pisa la Departamentul de Medicină Internă și Boli renale, în perioada 1977-2005. La cele 3810 puncții biopsii renale efectuate au constatat o frecvență mai mare la sexul masculin a leziunilor glomerulare (59% versus 41% la sexul feminin).

O analiză efectuată de Rivera și colab.⁵ în Spania, pe un lot de 9378 cazuri adulți și copii la care s-a efectuat puncție biopsie renală, a evidențiat predominanța la debut a sindromului nefrotic la 35,5% din pacienți, sindromul nefritic a fost prezent la 4,5% din pacienți. În studiul nostru am înregistrat ca și principală indicație de biopsie renală sindromul nefritic, urmat de sindromul nefrotic.

La lotul nostru de copii cu leziuni tubulo-interstițiale asociate nefropatiilor glomerulare am constatat o pondere mai mare a leziunilor glomerulare cu potențial evolutiv mai sever: glomerulonefrită mezangioproliferativă 10 cazuri, glomerulonefrită membranoproliferativă 5 cazuri,

glomeruloscleroză focal-segmentară 6 cazuri. Cele două cazuri de glomerulonefrită cu proliferare epitelială s-au înregistrat doar la acest lot de copii.

Chen⁷ raportează într-un studiu efectuat pe un număr de 480 puncții biopsii renale la copii, un număr de 13 cazuri cu glomerulonefrită membranoasă, din care la 2 cazuri au fost prezente și leziuni tubulo-interstițiale.

În ultimul timp, la nivel internațional se observă o creștere a incidenței GSFS, trend ascendent mai evident după 1997. Astfel pe un lot de 132 pacienți adulți cu sindrom nefrotic, la care s-a efectuat puncție biopsie renală, s-au decelat leziuni de GSFS într-un procent de 37,8%⁸.

Diferite studii demonstrează impactul nefavorabil asupra evoluției bolii al leziunilor tubulo-interstițiale asociate glomerulonefritelor. Alexopoulos E și colab.⁹ pe un lot de 33 pacienți adulți cu glomeruloscleroză focal-segmentară studiază trăsăturile clinice, histo-patologice sau imunohistologice care influențează evoluția bolii și răspunsul la tratament. Dintre modificările histologice, doar intensitatea fibrozei interstițiale a fost predictivă pentru lipsa răspunsului la tratament ($p < 0,001$).

Un rol important în dezvoltarea leziunilor tubulo-interstițiale îl are proteinuria. Proteinuria produce leziuni tubulo-interstițiale prin mecanism nespecific^{10,11,12}. Studii pe animale de laborator au demonstrat rolul proteinuriei în activarea factorilor de transcripție (AP-1 și NF-kB)¹³ și în activarea unor gene cu acțiune proinflamatorie și profibrotică¹⁴. Pe de altă parte proteinuria se asociază cu transdiferențierea celulelor tubulare în miofibroblaști, mecanism care stă la baza procesului de fibroză¹⁵. Leziunile tubulo-interstițiale se produc în condițiile proteinuriei neselective și de durată.

În majoritatea formelor de nefropatie glomerulară, funcția renală s-a corelat mai bine cu intensitatea leziunilor tubulo-interstițiale, decât cu leziunile glomerulare.

În **concluzie**, datele din literatură și rezultatele studiului nostru demonstrează că la copiii cu nefropatie glomerular primitivă asocierea leziunilor de NTI reprezintă un factor de prognostic evolutiv nefavorabil și de sensibilitate redusă la corticoterapie.

Bibliografie

1. D'AMIGO. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of the renal damage. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13 (Suppl1):80-85.
2. COVIC A, SCHILLER A, VOLOVAT C. Epidemiology of renal disease in Romania : a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Feb, 21 (2): 419-24.
3. BATINIC D, SCUKANEC-SPOLJAR M, MILOSEVIC D. Clinical and histopathological characteristics of biopsy-proven renal diseases in Croatia. *Acta Med Croatica* 2007 Sep, 61(4):361-4.
4. BAZINA M, GLAVINA-DURDOV M. Epidemiology of renal disease in children in the region of southern Croatia: a 10-year review of regional renal biopsy databases. *Med Sci Monit* 2007,13(4): CR 172-6.
5. PANICHI V, PASQUARIELLO A, INNOCENTI M, MEOLA

- M, MANTUANO E. The Pisa experience of renal biopsies, 1977-2005. *J.Nephrol.* 2007, may-jun; 20(3):329-35.
6. RIVERA F, LOPEZ-GOMEZ JM, PEREZ-GARSIA R: Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004 Sep, 66(3): 898-904.
7. CHEN A, FRANK R, VENTO S, CROSBY V. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy and long-term outcome. *BMC Nephrology* 2007, 8:11.
8. DRAGOVIC D, ROSENSTOCK JL, WAHL SJ. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clin Nephrol* 2005 Jan, 63(1): 1-7.
9. ALEXOPOULOS E., STANGO M., PAPAGIANNI A. Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15:1348-1356.
10. RUGGENENTI P, REMUZZI G. The role of protein traffic in the progression of renal diseases. *Annu Rev Med* 2000, 51:315-327.
11. REMUZZI G, RUGGENENTI P, PERICO N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 2002, 136:604-615.
12. BRUNSKILL NJ. Mechanisms of albumin uptake by proximal tubular cells. *Am J Kidney Dis* 2001, 37 (Suppl 2): S17-20.
13. MEZZANO SA, BARRIA M, DROGUETT MA et al. Tubular NF-kappaB and AP-1 activation in human proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2001, 60:1366-1377.
14. EDDY AA, GIACHELLI CM. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int* 1995, 47: 1546-1557.
15. ABBATE M, ZOJAC, ROTTOLID, CORNAD, TOMASONI S, REMUZZI G. Proximal tubular cells promote fibrogenesis by TGF-beta-mediated induction of peritubular myofibroblasts. *Kidney Int* 2002, 61:2066-2077.

INFECȚII URINARE CAUZATE DE KLEBSIELLA ȘI DE ALTE ENTEROBACTERIACEAE CARE PRODUC FERMENTAȚIA ACETOINICĂ A GLUCOZEI

CRISTIAN HODÂRNĂU¹, CECILIA BOBOȘ¹, DOINA TEREĆ²,
LUCIA FETICU², ALINA HODÂRNĂU³

¹UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Catedra de Microbiologie

²Centrul Clinic de Diagnostic și Tratament Cluj-Napoca

³ASP CLUJ

>

Rezumat

Infecțiile tractului urinar constituie o cauză importantă de morbiditate, mai ales la adulți și sunt mai frecvente la femei.

Bacilii Gram negativi, atât glucozo-fermentativi, cât și glucozo-nefermentativi reprezintă un factor etiologic major. Deși bacteriile din genurile Klebsiella, Enterobacter, Pantoea, Serratia și Hafnia sunt izolate mai rar decât alți bacili Gram negativi, particularitățile lor metabolice, dar și de rezistență la chimioterapie le fac să necesite o monitorizare atentă.

Cuvinte cheie: urină, infecții, Enterobacteriaceae, antibiotice.

URINARY TRACT INFECTIONS CAUSED BY KLEBSIELLA AND OTHER ENTEROBACTERIACEAE WITH ACETOIN PRODUCTION OF GLUCOSE FERMENTATION

Summary

Urinary tract infections are an important cause of morbidity especially for adults and are more frequent at women. Gram negative bacilli, glucoso-fermenting and glucoso-nonfermenting, are important in etiology.

Although, Klebsiella, Enterobacter, Pantoea, Serratia and Hafnia spp. are seldom isolated than other Gram negative bacilli, because of their metabolic properties and antibiotic resistance, request a attentive survey.

Key words : urine, infections, Enterobacteriaceae, antibiotics.

Introducere

Infecțiile tractului urinar (ITU) constituie o cauză importantă de morbiditate, la toate grupele de vârstă, chiar dacă sunt mai frecvent întâlnite la adulți decât la copii (1,2,3).

Este cunoscut faptul că femeile sunt mult mai susceptibile de a dezvolta ITU (4,5), în principal datorită factorilor anatomici; de asemenea incidența ITU crește odată cu vârsta. La acești factori se adaugă și alți factori fizici, dar și metabolici (diabetul care crește semnificativ riscul ITU la ambele sexe, litiaza renală) (6,7,8,9,10,11).

Se știe că cele mai frecvente ITU recunosc ca și agenți etiologici bacilii Gram negativi, atât glucozo-fermentativi, cât și glucozo-nefermentativi.

Pornind de la aceste premize, în studiul de față ne-am propus să urmărim implicarea ca și agenți etiologici

ai ITU, a Enterobacteriaceaelor care produc fermentația acetoinică a glucozei (EFA Glu), având în vedere nu numai particularitățile metabolice, dar și de rezistență la chimioterapie, chiar dacă comparativ cu alte bacterii (exemplu Escherichia coli sau Proteus spp.) izolarea lor este mai puțin frecventă.

Material și metodă

În intervalul 03.01.2002–20.12.2007 au fost recoltate probe de urină de la bolnavi cu diagnosticul clinic de ITU (cistite acute și cronice, pielonefrite, sindroame nefritice acute sau cronice, nefrită tubulo-interstițială acută), asociate sau nu cu litiaza renală sau cu insuficiența renală. Repartiția pe grupe de vârstă și sex a numărului total de urini pozitive luate în studiu evidențiază, din totalul de 3263 de urini pozitive, 2851 de pacienți de sex feminin

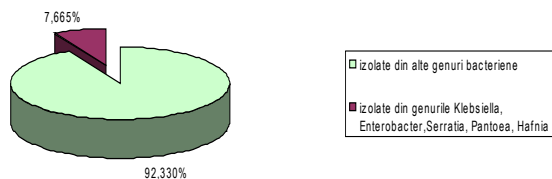
și doar 772 de sex masculin, dintre care adulți 3311 (702 bărbați și 2609 femei), respectiv copii 312 (70 de băieți și 242 de fete).

Uroculturile s-au realizat prin metoda ansei calibrate (0,5) pe medii selective cu lactoză (CLED și Levin). Izolatele de bacili Gram negativi s-au identificat pe baza caracterelor de cultură și a proprietăților metabolice, utilizându-se kituri de teste biochimice (API). Testarea sensibilității la chimioterapice s-a făcut prin metoda difuzimetrică conform standardelor NCCLS și CLSI, cu microcomprimat de la firmele Oxoid și Bioanalyse LTD.

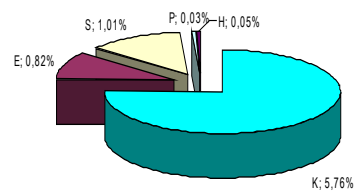
Rezultate și discuții

Au fost selectate izolatele bacteriene și rezultatele antibiogramelor și s-au luat în considerare pentru prezentul studiu doar tulpinile aparținând grupului EFAGlu (din genurile Klebsiella, Enterobacter, Pantoea, Serratia și Hafnia). Celelalte izolate bacteriene fac obiectul altor cercetări (au fost întâlnite și asocieri între specii bacteriene diferite).

Din cele 3623 de izolate bacteriene, au fost identificate 278 de tulpini care aparțin grupului EFAGlu luat în studiu, ceea ce reprezintă procentual 7,67 %, cu o preponderență a speciilor genului Klebsiella (5,76%), toate celelalte genuri (Enterobacter, Pantoea, Serratia și Hafnia) sumate nereprezentând decât 1,91 % din totalul ITU. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul nr.1 (număr de izolate bacteriene), precum și în figura nr.1 din care se poate remarca distribuția lor procentuală.



(a)



(b)

Figura nr. 1 – a, b – Distribuția procentuală pe genuri bacteriene (EFAGlu) a izolatelor.

K – Klebsiella
E – Enterobacter
S – Serratia
P – Pantoea
H – Hafnia

Datele anterior prezentate sunt în concordanță cu alte studii similare (12,13,14). Nu au fost evidențiate diferențe semnificative în ceea ce privește distribuția pe grupe de vârstă, frecvența izolării EFAGlu fiind procentual superpozabilă la copii și adulți. Între cele două grupe de vârstă apar diferențe semnificative doar în ce privește numărul total ITU, mai frecvente odată cu înaintarea în vârstă și mai frecvente la femei.

S-a urmărit în continuare sensibilitatea la chimioterapice a tulpinilor izolate, iar rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul nr.2 și în figura nr.2. Pentru izolatele de Pantoea agg. și Hafnia alvei, fiind în discuție un singur izolat și respectiv două izolate, rezultatele antibiogramelor nu sunt concludente și nu au fost luate în discuție.

Note: 1) Chiar dacă quinolonele nu se administrează sub vârsta de 12 ani, a fost testată sensibilitatea față de aceste chimioterapice și a izolatelor provenite de la copii, pentru a se putea compara sensibilitatea la chimioterapice a tuturor izolatelor. 2) Având în vedere numărul mic de izolate cu Serratia (37) și Enterobacter (30), s-a notat numai numărul

Tabel nr. 1 – Total izolate bacteriene (EFAGlu), apartenența lor la genurile luate în studiu și repartitia lor pe grupe de vârstă.

IZOLATE DIN GRUPUL EFAGlu	Klebsiella spp.	Enterobacter spp.	Pantoea aggl.	Serratia spp.	Hafnia alvei
ADULȚI/COPII	ADULȚI/COPII	ADULȚI/COPII	ADULȚI/COPII	ADULȚI/COPII	ADULȚI/COPII
278	209	30	1	37	2
209/16	193/16	27/3	1/0	32/5	0/2

Tabelul nr. 2 – Numărul tulpinilor de Klebsiella spp., Enterobacter spp. și Serratia spp. sensibile/rezistente la chimioterapice.

Chimioterapic	Total tulpini Klebsiella spp = 209			Total tulpini Enterobacter = 30			Total tulpini Serratia = 37		
	S	IS	R	S	IS	R	S	IS	R
Nitrofurantoin (F)	86	16	107	10	1	19	12	3	22
Colistin (CT)	199	3	7	26	4	0	0	0	37
Acid nalidixic (NX)	116	2	91	13	0	17	18	0	19
Norfloxacin (NOR)	141	12	56	21	0	9	24	3	10
Ofloxacin (OFX)	167	5	37	22	0	8	25	0	12
Ciprofloxacin (CIP)	127	3	79	13	4	13	20	4	13
Trimetoprim-Sulfametoxazol (SXT)	93	2	114	8	0	22	17	0	20
Amoxicilină-Acid clavulanic (AMC)	24	22	63	6	4	20	10	0	27
Ceftazidim (CAZ)	164	5	40	16	4	10	30	3	4
Cefuroxim (CXM)	161	8	40	14	2	14	2	33	2

de izolate și nu au fost făcute aprecieri procentuale.

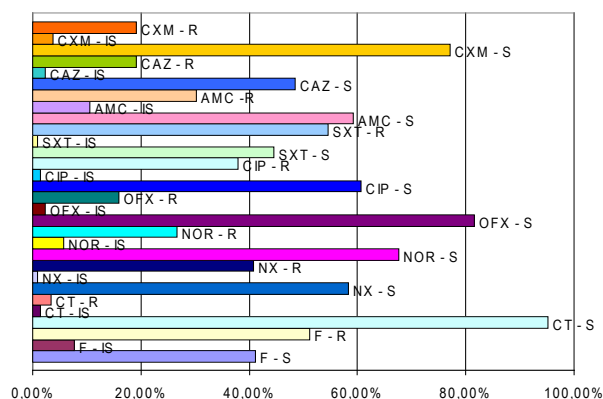


Fig. 2 – Sensibilitatea la chimioterapice, exprimată procentual, a tulpinilor de Klebsiella spp.

F – nitrofurantoin; CT – colistin; NX – acid nalidixic; NOR – norfloxacin; OFX – ofloxacin; CIP – ciprofloxacin; SXT – trimetoprim-sulfametoxazol; AMC – amoxicilina-acid clavulanic; CAZ – ceftazidim; CXM – cefuroxim; S – sensibil; IS – intermediar sensibil; R – rezistent.

Rezultatele obținute relevă o rezistență crescută la Nitrofurantoin, atât a tulpinilor de Klebsiella, cât și a celor de Enterobacter și Serratia care au fost izolate. O situație asemănătoare se poate remarca și pentru Trimetoprim – Sulfametoxazol, precum și pentru Amoxicilina – Acid clavulanic.

În cazul quinolonele (NOR, OFX, CIP), chiar dacă s-au izolat și tulpini rezistente, se poate remarca o frecvență mare a tulpinilor sensibile de Klebsiella spp., predilect pentru Ofloxacin. Tulpinile de Serratia manifestă, însă, în proporție de 33 %, rezistență la chimioterapicele menționate.

O eficacitate crescută față de Klebsiella spp. și Serratia spp. o manifestă și cefalosporinele (CAZ, CXM) – având în vedere frecvența mare a izolatelor sensibile – dar și ceva mai scăzută în cazul tulpinilor de Enterobacter.

Studiul întreprins ne-a permis să constatăm o sensibilitate crescută față de colistin pentru un procent însemnat din tulpinile de Klebsiella izolate (95,2%). De asemenea, 26 din cele 30 de izolate de Enterobacter spp. s-au dovedit a fi sensibile la antibioticul menționat. Acest fapt este în concordanță cu studii recente care recomandă utilizarea sa în infecții grave, atât ale tractului urinar dar și cu alte localizări (meningite, pneumonii), când sunt implicate bacterii Gram negative glucozo-fermentative: Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp (dar și Gram negativi nefermentativi – Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii) (15).

Ofloxacinul (dintre quinolone) reprezintă de asemenea un chimioterapic util în ITU, având în vedere tendința spre multirezistență la chimioterapice a tulpinilor de Klebsiella, fapt subliniat de asemenea de studii recente (16). Acestea insistă pe multirezistența cromozomială la

chimioterapice a tulpinilor de Klebsiella pneumoniae, demonstrată prin utilizarea unui recombinant (pETV6) care exprimă gene cromozomiale de la Klebsiella pneumoniae MGH78578, într-o tulpină de Escherichia coli anterior hipersensibilă la chimioterapice. Recombinantul transportă gena acrB(Kp) și o parte din gena acrA(Kp), codante pentru pompa de eflux a numeroase chimioterapice.

În privința izolatelor de Serratia, datele obținute sugerează o variabilitate foarte mare în privința susceptibilității la chimioterapicele testate a diferitelor tulpini izolate, dar cu prezența unei oarecare constanțe a sensibilității la ceftazidim.

Concluzii

1) Deși sunt mai rar izolate, bacteriile din grupul EFAGlu constituie totuși o cauză importantă de morbiditate prin infecții ale tractului urinar, atât la copii cât și la adulți.

2) Quinolonele și colistinul sunt chimioterapice față de care tulpinile de Klebsiella spp și Enterobacter spp sunt cele mai sensibile.

3) Sensibilitatea tulpinilor de Serratia spp la chimioterapice este destul de variabilă.

4) Creșterea numărului de tulpini rezistente la chimioterapice (inclusiv Klebsiella spp, Enterobacter spp și Serratia spp) necesită monitorizarea atentă a infecțiilor tractului urinar, dar și a rezistenței la chimioterapice a tulpinilor bacteriene izolate, în vederea unor tratamente etiologice corecte care să reducă morbiditatea prin ITU.

Bibliografie

1. COHEN AL., RIVARA F.P., DAVID R., CHRISTAKIS D.: Compliance with guidelines for the medical care of first urinary tract infections in infants: a population based study, *Pediatrics*, 2005, 115, 6, 1474-1478.
2. NEWMAN T.B.: Evidence does not support American Academy of Pediatrics recommendation for routine imaging after a first urinary tract infection, *Pediatrics*, 2005, 116, 6 1613-1614.
3. JODORKOVSKY R.: Compliance with guidelines for the medical care of first urinary tract infections in infants, *Pediatrics*, 2005, 116, 4, 1051-1052.
4. FIHN D.S.: Acute uncomplicated urinary tract infection in women, *N Engl J Med*, 2003, 349, 3, 259-266.
5. STROM B.L., COLLINS M., WEST S.L., KREISBERG J., WELLER S.: Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriemia: a case-control study, *Ann Intern Med*, 1987, 107, 816-823.
6. BOYKO E.J., FIHN S.D., SCHOLDES D., CHEN C.L., NORMAND E.H., YARBRO P.: Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenstrual women, *Diabetes Care*, 2002, 25, 1778-1783.
7. RAZ R., GENNESIN Y., WASSER J., et al : Recurrent urinary tract infection in postmenopausal women, *Clin Infect Dis*, 2000, 30, 152-156.
8. PICCOLI G.B., COLLA L., MEZZA E., BURDESE M., CAMMAROTA T., PICCOLI G.: Oestrogen and severe acute pyelonephritis: a casual or a casual association?, *Nephrol*

Dial Transplant, 2006,21,2337-2337.

9. GILBERT D.N.: Urinary tract infections in patients with chronic renal insufficiency, *CJASN*, 2006, 327-331.

10. SHEFFIELD J.S., CUNNINGHAM F.G.: Urinary tract infection in woman, *Obstet Gynecol*, 2005, 106, 1085-1092.

11. TALAN D.A., HOEY R., PROBST F., FIHN S.D.: Urinary tract infection, *NEJM*, 2003, 349, 1674-1676.

12. KALLEN A.J., WELCH H.G., SIROVICH B.E.: Current antibiotic therapy for isolated urinary tract infections in women, *Arch Intern Med*, 2006, 166, 635-639.

13. GALATTI L., SESSA A., MAZZAGLIA G., PECCHIOLI S., ROSSI A., CRICELLI C., SCHITO G.C., NICOLETI G., CAPUTI A.: Antibiotic prescribing for acute and recurrent cystitis in primary care :a 4 year descriptive study, *J Antimicrob*

Chemother, 2006, 57,551-556.

14. KAHAN N.R., CHINITZ D.P., WHITMAN D.A., DUSHNITZKY D., KAHAN E., SHAPIRO M.: Empiric treatment of uncomplicated urinary tract infection with fluoroquinolones in older women in Israel. Another lost treatment option?, *The Annals of Pharmacotherapy*, 2006, 40, 2223-2227.

15. MICHALOPOULOS A., FALAGAS M.E.: Colistin and polymixin B in critical care, *Crit Care Clin*, 2008, 24, 2, 377-391.

16. LI DW., ONISHI M., KISHINO T., MATSUO T., OGAWA W., KURODA T., TSUCHIYA T.: Properties and expression of a multidrug efflux pump Acr Ab-KocC from *Klebsiella pneumoniae*, *Biol Pharm Bull*, 2008, 31,4,577-582.

ASPECTE CITOGENETICE ALE SINDROMULUI DOWN DEPISTAT PRENATAL

GEORGE VICTOR POP¹, MARIELA MILITARU², TÜNDE KOVACS¹,
FLORIN STAMATIAN¹

¹Catedra de Obstetrică-Ginecologie I, U.M.F. Cluj-Napoca

²Catedra de Genetică Medicală, U.M.F. Cluj-Napoca

George Pop <pVICTORAS77@yahoo.com>

Rezumat

Studiul, desfășurat la Clinica Obstetrică-Ginecologie I din Cluj-Napoca, a avut ca și obiectiv evaluarea aspectelor citogenetice ale trisomiei 21 depistată prenatal, care este cea mai frecventă anomalie cromosomială la naștere. Indicația efectuării analizei citogenetice prenatale a fost făcută pe baza vârstei gestaționale avansate, a rezultatelor screening-ului ecografic și biochimic în trimestrul II de sarcină, a antecedentelor familiale și obstetricale pozitive. Efectuarea amniocentezei și a diagnosticului citogenetic prenatal a fost efectuată pe baza consimțământului informat și a fost precedată de consilierea genetică. Au fost luate în studiu 919 cazuri, dintre care doar la 75 au fost depistate anomalii cromosomiale, din care 25 prezentau diferite variante de trisomie 21.

Cuvinte cheie: anomalii cromosomiale, trisomie 21 omogenă, trisomie 21 în mozaic, sindrom Down.

CITOGENETIC ASPECTS OF PRENATALLY EVIDENCED DOWN'S SYNDROME

Summary

The study, which had taken place at First Obstetrics and Gynecology in Cluj-Napoca has as the main objective the assessment of trisomy 21 cytogenetics aspects, which was found before birth and which is the most frequent chromosomal anomaly at birth. The indication for making an prenatal cytogenetic analysis was based on increased age, on ultrasound screening results and biochemical screening in the second trimester, on family history and obstetrical history. The effectuation of amniocentesis and prenatal cytogenetic diagnosis was undertaken based on patient consent and was preceded by genetic counseling. A total of 919 cases were taken into account of which only 75 were positive for chromosomal abnormalities and from those only 25 had different variants of trisomy 21.

Key words: chromosomal abnormalities, uniform trisomy 21, mosaic trisomy 21, Down Syndrome.

Introducere

Studiul, desfășurat la Laboratorul de Genetică, Clinica Obstetrică-Ginecologie I Cluj-Napoca, a avut ca și obiectiv evaluarea aspectelor citogenetice ale trisomiei 21 depistată prenatal. *Mange et Mange (1999)* au făcut o sinteză a datelor referitoare la frecvența anomaliilor cromosomiale depistate prenatal, estimând-o la cel puțin 8% pentru sarcinile recunoscute clinic în intervalul 5-28 săptămâni, precum și la faptul că anomaliile cromosomiale reprezintă cauza a circa 60% dintre avorturile spontane

între săptămânile 5-8 și a circa 12-32% între săptămânile 9-12 [1].

Dintre aceste anomalii cromosomiale, trisomia 21 are incidența cea mai crescută, de 1:650–1:800 nou-născuți vii, iar prevalența globală este de 1,42 la 1.000 sau 1 la 704 nou născuți vii. De asemenea, autorii apreciază că anomaliile cromosomiale în mozaic au de obicei o expresie fenotipică mai blândă, ceea ce face ca acestea să rămână nediate, într-o proporție însemnată a cazurilor [2,3].

Material și metodă

Studiul s-a desfășurat în intervalul mai 2002 – decembrie 2008 și a avut ca și obiectiv general evaluarea aspectelor citogenetice ale anomaliilor cromosomiale depistate prenatal, iar ca obiectiv special evaluarea aspectelor din trisomia 21. Criteriile de includere a gravidelor în lotul testat citogenetic au fost vârsta gestațională avansată, semnele ecografice de apel, rezultatele screening-ului biochimic seric matern, antecedentele familiale și obstetricale pozitive.

Efectuarea amniocentezei și a diagnosticului citogenetic prenatal a fost efectuată pe baza consimțământului informat, între săptămânile 14-20 de sarcină, a fost precedată de consilierea genetică și urmată de acordarea sfatului genetic.

Lotul de studiu cu rezultat pozitiv la testarea citogenetică prenatală a fost reprezentat de 75 de gravide, la care s-au depistat anomalii cromosomiale, din cele 919 de cazuri care au avut indicații de analiză citogenetică.

Pentru fiecare caz, diagnosticul citogenetic prenatal a fost efectuat prin metoda „in situ”, care constă în cultivarea timp de circa 2 săptămâni a două culturi paralele de celule fetale pe mediu Amniochrom (Cambrex), urmată de bandare cromosomală prin metoda GTG [4]. Examinarea metafazelor și analiza cromosomală s-a realizat cu ajutorul unui soft de cariotipare Ikaros (Metasystem). Analiza microscopică a fost efectuată pe cel puțin 8 mitoze evidențiate prin colorația Giemsa și cel puțin 6 mitoze selectate pe preparatele pentru care s-a făcut markajul în benzi (Fig. 1).



Fig. 1. Protocolul de lucru în efectuarea diagnosticului citogenetic prenatal.

Rezultate și discuții

Analiza citogenetică a celor 25 de cazuri cu trisomie 21 evidențiată prin analiza cromosomală a celulelor fetale, prelevate prin amniocenteză, a relevat un sex ratio relativ unitar, 13 feteți de sex citogenetic masculin, respectiv 12 de sex citogenetic feminin. Sex ratio pentru cazurile cu trisomie 21 omogenă a fost de 11 feteți de sex citogenetic masculin la 7 feteți de sex citogenetic feminin, în timp ce pentru cazurile cu trisomie 21 în mozaic a fost de 2 feteți de sex citogenetic masculin la 5 feteți de sex citogenetic feminin (Tabelul I).

Numărul cazurilor cu trisomie 21 a fost de 25 de cazuri, din cele 75 care au fost pozitive la testarea citogenetică, deci această aneuploidie reprezintă circa 1/3 din toate anomaliile cromosomiale investigate prenatal prin amniocenteză, în timp ce raportul între cazurile cu trisomie

Tabelul I. Cazurile cu rezultat pozitiv la testarea citogenetică prenatală pentru trisomie 21.

Nr. Crt.	Date identificare caz	VG ¹	VF ²	Criteriu includere	Diagnostic prenatal citogenetic
1	138/20.04.2004-GS	20	17	SEA ³	47,XX+21
2	293-05.05.2005-OGA	35	22	VG, SSM ⁴	47,XY+21
3	321/19.07.2005-CD	38	17	VG	47,XY+21
4	359/06.01.2006-PA	36	21	VG, SSM	46,XX / 47,XX+21
5	439/17.08.2006-LA	30	20	SSM	47,XY+21
6	511/30.01.2007-GA	40	20	VG	47,XY+21
7	513/06.02.2007-MV	37	20	VG	47,XX+21
8	529/01.03.2007-BE	40	19	VG	47,XX+21
9	564/26.04.2007-SE	39	20	VG	47,XY+21
10	604/21.06.2007-PS	30	14	SEA	46,XY / 47,XY+21
11	608/26.06.2007-DIM	32	22	SSM	47,XY+21
12	609/26.06.2007-ZM	39	16	VG	47,XX+21
13	705/23.10.2007-ME	28	19	SSM	46,XX[5]/47,XX+21[3]
14	726/22.11.2007-CM	43	20	VG	46,XY[6]/47,XY+21[2]
15	736/30.11.2007-AL	35	21	VG	46,XX[3]/47,XX+21[5]
16	762/22.01.2008-MMI	30	17	SSM	46,XX[3]/47,XX+21[5]
17	835/25.03.2008-VL	40	19	VG	47,XY+21
18	840/01.04.2008-MA	39	17	VG	47,XY+21
19	854/15.04.2008-DD	40	18	VG, SSM	47,XY+21
20	869/20.05.2008-TI	36	18	VG, SSM	47,XX+21
21	894/17.06.2008-TE	40	18	VG	47,XY+21
22	962/10.10.2008-LA	39	16	VG, SEA, SSM	47,XY+21
23	971/16.10.2008-DL	40	22	VG, SSM	46,XX[6]/47,XX+21[2]
24	993/13.11.2008-DG	42	17	VG, SSM, IO ⁵	47,XX+21
25	995/13.11.2008-LM	36	18	VG	47,XX+21

¹ Vârsta gestațională [ani]

² Vârsta fetală [săptămâni]

³ Semne ecografice de apel

⁴ Screening seric matern

⁵ Istoric obstetrical pozitiv

21 omogenă și cele cu trisomie 21 în mozaic a fost de 18:7 (Tabelul I).

Gradul de mozaicism a putut fi determinat la 5 din cele 7 cazuri, astfel încât raportul dintre clonele celulare normale și mutante a fost de 3:5 în două cazuri, 5:3 în alt caz și 6:2 în celelalte două.

Sindromul Down este unic printre anomaliile genetice grave, deși nu este determinat de o genă anormală, ci doar de prezența în trei exemplare a unui grup mic de gene normale. Prin analiza moleculară a rarelor cazuri de trisomii 21 parțiale, Hubert et al. (1997) și Capone (2001) au stabilit că în regiunea 21q22.1-22.3 se găsesc genele care, prin efect de dozaj, produc majoritatea semnelor clinice caracteristice sindromului Down [5,6].

Dintre cele 25 de cazuri, la 19 criteriul de includere în lotul pentru testarea genetică l-a constituit vârsta gestațională de peste 35 de ani, singur sau în combinație cu unul sau două din celelalte criterii, situație care a fost raportată și de alți autori [7]. Testele de screening biochimic seric matern au fost pozitive la 10 cazuri, aducând încă un argument pentru posibilitatea de discriminare între gravidele care au doar riscul vârstei și celelalte la care testele biochimice au indicat un risc suplimentar. Hassold and Sherman (2000), care au realizat o sinteză atât a propriilor studii, cât și ale celor aparținând altor autori ce au utilizat polimorfismul ADN-ului cromozomului 21, au raportat că aproximativ 90% din cazurile de trisomie 21 au avut ca și cauză o eroare de nondisjunție meiotică maternă, din care 75% apăreau în cursul meiozei 1 maternă [8].

Sherman et al. (2005) au efectuat un studiu pe 3157 de cazuri de sindrom Down, fără a putea identifica nici o asociere cu vârsta paternă, rangul nașterii, descendența, țara de origine, educația maternă, grupul sangvin sau durata sarcinii [9].

Există mai multe variante de anomalii cromosomiale care determină un fenotip specific downian, printre care cele mai frecvente sunt: trisomia 21 omogenă (95%), translocațiile Robertsoniene (2,5%) și trisomia 21 în mozaic (92,5%) [10]. Dacă pentru nondisjunție, se pare că există o relație cu vârsta maternă de concepție, pentru translocații și mozaicisme este clar că nu există o asociere cu vârsta maternă, dar aceste asocieri așteaptă clarificări de la metodologii mai rapide, cu rezoluție crescută și mai puțin costisitoare [11,12].

Concluzii

1. Trisomia 21 este cea mai frecventă aneuploidie, ceea ce necesită detectarea ei cu prioritate, prin programe de sănătate care să cuprindă un procent cât mai mare de gravide.

2. Criteriul principal de includere în lotul cu risc genetic a fost vârsta gestațională, dar acest fapt este datorat atât frecvenței mai mari a aneuploidiilor după 35 de ani, cât și faptului că testarea citogenetică prenatală este încă puțin accesibilă pentru gravidele sub 35 de ani, din motive de

finanțare a programului de sănătate.

3. Accesibilitatea și costurile mai mici ale ecografiei fetale constituie un factor care trebuie aplicat în practică, dar diagnosticul de certitudine este oferit de testul citogenetic.

4. Trisomia 21 în mozaic este mai dificil de determinat, deoarece diagnosticul se face pe limfocite din sângele periferic, în timp ce în alte țesuturi proporția clonelor celulare trisomice poate fi diferită.

5. Frecvența anomaliilor cromosomiale, cât și costurile sociale și familiale impuse de ele, justifică lărgirea programului de testare genetică prenatală, respectiv creșterea accesibilității populației feminine de vârstă reproductivă la serviciile de consult și sfat genetic.

6. Pentru a reduce treptat ponderea investigațiilor invazive și pentru creșterea eficienței testării genetice prenatale ar fi utilă introducerea în practica medicală a metodelor recente, cum ar fi hibridizarea fluorescență in situ sau a tehnicilor moleculare de analiză a ADN-ului fetal din sângele matern.

Bibliografie

1. MANGE EJ, MANGE AP. *Basic human genetics*, 2nd edition, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts, 1999, 217.
2. DE VIGAN C, KHOSHNOOD B, CADIO E, VODOVAR V, GOFFINET F Prenatal diagnosis and prevalence of Down syndrome in the Parisian population, 2001-2005. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Feb ;36 (2):146-150
3. DEVLIN L, MORRISON PJ. Mosaic Down's syndrome prevalence in a complete population study *Archives of Disease in Childhood* 2004;89:1177-1178
4. CHODIRKER BN, CADRIN G, DAVIES GA et al. Canadian Guidelines for Prenatal Diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can*, 23:616-624, 2001
5. HUBERT RS, MITCHELL S, CHEN XN, EKMEKJI K, BAC and PAC Contigs Covering 3.5 Mb of the Down Syndrome Congenital Heart Disease Region between D21S55 and MX1 on Chromosome 21. *Genomics* 1997, 41:218-226
6. CAPONE G. Down Syndrome: Advances in Molecular Biology and the Neurosciences. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*:2001, 22:40-59.
7. BIGGIO JR JR, MORRIS TC, OWEN J, STRINGER JS. An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Mar;190(3):721-9.
8. HASSOLD T, SHERMAN S. Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21. *Clinical Genetics* 2000, 57: 95-100.
9. SHERMAN SL, FREEMAN SB, ALLEN EG, LAMB NE. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res* 2005;111:273-280
10. AULA P, LEISTI J, VON KOSKULL H. Partial trisomy 21. *Clinical Genetics* 2008, 4: 241-251
11. NAKONIECZNY M, JEZERSKI G, WOŹNIAK I. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidies using quantitative fluorescent PCR. *Przegl Lek*. 2008 ;65 (3):119-121.
12. CANICK JA, SALLER DN JR, LAMBERT-MESSERLIAN GM. Prenatal screening for Down syndrome: current and future methods. *Clin Lab Med* 2003 Jun;23(2):395-411.

MEDIATORI MOLECULARI AI ONCOGENEZEI ÎN CANCERUL PANCREATIC

VIORICA MILEA¹, NICOLAE MIRON², MIRELA MIRON³,
VICTOR CRISTEA²

¹Spitalul Județean Bistrița

²Catedra de Imunologie clinică, UMF Cluj Napoca

³Spitalul Clinic de Copii Cluj Napoca

Rezumat

Prin plasarea între primele locuri în clasamentul deceselor de cauză oncologică și prin evoluția agresivă și rapidă, cancerul pancreatic reprezintă o serioasă problemă de sănătate publică. Identificarea unor soluții terapeutice viabile necesită aprofundarea mecanismelor intime ale bolii, iar una din direcțiile de cercetare actuale urmărește evaluarea contribuției inflamației cronice în dezvoltarea neoplaziilor pancreatice. Dintre moleculele reglatoare implicate în procesul inflamator, în articolul de față vom prezenta o citokină și o moleculă de adeziune, respectiv MIP-3α și E-caderina. Nivelele serice ale acestora au fost determinate în trei grupuri de studiu: 38 de pacienți cu pancreatită cronică, 37 de pacienți cu cancer pancreatic și un grup martor, de 20 de persoane sănătoase, și comparate cu parametrii clinici și de laborator ai bolnavilor. Atât pentru E-caderină, cât și pentru MIP-3α s-au obținut diferențe statistice semnificative între loturi ($p < 0,01$), iar la cazurile de cancer pancreatic, cele două molecule urmează un trend de corelație inversă, semnificativ statistic ($p < 0,01$). Rezultatele noastre sunt concordante cu datele din literatură, depleția E-caderinei fiind caracteristică neoplaziilor epiteliale, iar augmentarea nivelelor MIP-3α susținând creșterea și evaziunea imună a tumorilor.

Cuvinte cheie: cancer pancreatic, pancreatită cronică, E-caderina, MIP-3α.

MOLECULAR REGULATORS OF ONCOGENESIS IN PANCREATIC CANCER

Summary

Being one of the most deadly malignancies, by its aggressive, rapid evolution, pancreatic cancer represents a serious public health problem. Identifying of viable therapeutic means is achievable by a deeper understanding of the intimate mechanisms of this disease; one of the current research directions is concerned with the contribution of chronic inflammation in the development of pancreatic neoplasias. From the regulator-molecules involved in the inflammatory process, we have chosen to present a cytokine and a cell-adhesion molecule, respectively MIP-3α and E-cadherin. Serum levels of these molecules were determined in three study groups: 38 patients with chronic pancreatitis, 37 patients with pancreatic cancer, and a control group, including 20 healthy persons, and they were compared to clinical and laboratory parameters of the patients. Both for E-cadherin and MIP-3α, we have obtained significant statistical differences between groups ($p < 0,01$). In the pancreatic cancer group, the two molecules demonstrated an inverse correlation trend, also statistically significant ($p < 0,01$). Our results are similar with other published data, where E-cadherin depletion is characteristic for epithelial neoplasias, and augmented levels of MIP-3α are supporting tumor growth and immune evasion.

Key words: pancreatic cancer, chronic pancreatitis, E-cadherin, MIP-3α.

Introducere

Cancerul pancreatic este una din cele mai letale neoplazii ale tractului gastrointestinal, reprezentând a cincea cauză de deces oncologic în lumea occidentală, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de doar 4 %¹. Tendința globală de creștere a incidenței, alături de prognosticul infaust al bolii, susțin necesitatea aprofundării mecanismelor care stau la baza carcinogenezei pancreatice, pentru identificarea unor terapii mai eficiente.

Studii recente – epidemiologice, clinice și de biologie moleculară – se concentrează și asupra evaluării rolului componentei inflamatorii în cancerogenează. Observațiile histologice clasice au evidențiat prezența unei reacții inflamatorii și fibrotice intense în cancerul pancreatic. Dacă în trecut această componentă inflamatorie a fost interpretată ca un răspuns al organismului la invazia tumorală, ultimele cercetări sugerează implicarea ei cauzală în progresia tumorală². Astfel, se evidențiază o creștere a incidenței cancerului pancreatic în rândul pacienților cu pancreatită cronică față de populația generală, rata standardizată a incidenței în diferite studii variind între 3,8 și 18,5³, iar riscul relativ putând ajunge până la 16 față de persoanele fără pancreatită cronică⁴.

Protagonistii așa-numitului micromediu inflamator, cu potențial de promovare a dezvoltării tumorale, sunt celule ale sistemului imunitar implicate în inflamație și diverși reglatori moleculari: citokine, molecule de adeziune, factori de transcripție și enzime. Deși rolul stimulilor proinflamatori este inițierea unui răspuns imun protector, ei pot acționa în sensul amplificării ciclului celular, pierderii funcției de supresie tumorală, stimulării expresiei proto-oncogenelor, promovării angiogenezei și facilitării metastazării⁵.

Este recunoscut faptul că citokinele sunt implicate în promovarea tumorigenezei⁶. Ele pot facilita progresia tumorală prin stimularea creșterii și diferențierii celulare, inhibiția apoptozei, favorizarea migrării celulare și neoangiogenezei, sau inhibarea răspunsului imun anti-tumoral⁷. Studii derulate pe parcursul ultimilor ani au evidențiat o creștere a nivelurilor serice ale citokinelor proinflamatorii, precum IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 sau TNF- α în carcinoame. Interleukinele 6, 8 și 10 se corelează, deasemenea, cu prognosticul și caracteristicile fenotipice ale adenocarcinomului pancreatic⁸. Moleculele de adeziune acționează sinergic cu citokine, factori de creștere și proteaze extracelulare în realizarea neoangiogenezei, invaziei tumorale și metastazării⁹.

În acest articol, ne-am oprit – în scop argumentativ pentru ipoteza rolului inflamației în oncogeneza pancreatică – asupra a două molecule: MIP-3 α și E-caderina.

MIP-3 α (*macrophage inflammatory protein 3 α* , proteina inflamatoare macrofagică 3 α), cunoscută și ca CCL20, este un membru al familiei chemokinelor CC, fiind corelată cu o varietate de afecțiuni autoimune sau neoplazice. Este produsă de macrofage, regiunea *promoter*

a genei codante conținând situsuri de legare pentru diferiți factori de transcripție, printre care și NF- κ B, intens studiat în legătură cu oncogeneza. CCL20 acționează chemotactic asupra limfocitelor, celulelor NK și celulelor dendritice.

E-caderina (*epithelial cadherin*, caderina epitelială) este responsabilă pentru adeziunea stabilă a țesuturilor epiteliale, dar intervine și în sensul suprimării creșterii celulare, prin inhibarea activității β -cateninei. Pierderea acestor funcții poate favoriza carcinogeneza.

Material și metodă

Am luat în studiu trei loturi, după cum urmează:

I. 38 de pacienți cu pancreatită cronică, care au îndeplinit criteriile clinice, imagistice și biologice de diagnostic;

II. 37 de pacienți cu cancer pancreatic, diagnosticați pe criterii clinice sugestive, imagistice (ecografie, endoscopie sau computer tomografie abdominală) și obligatoriu prin examenul histopatologic al piesei de rezecție chirurgicală sau al piesei biopsiate (recoltarea sângelui pentru analize s-a făcut preoperator);

III. 20 de subiecți sănătoși, incluși în studiu în condițiile absenței sarcinii sau a unei afecțiuni cronice/acute, neutilizării niciunei medicații și lipsei febrei cu o săptămână anterior recoltării sângelui.

Includerea în studiu s-a făcut cu consimțământul informat al fiecărui participant care a îndeplinit criteriile menționate mai sus. Anamnestice, s-a cercetat prezența fumului, a consumului de alcool, a litiazei biliare, precum și vechimea pancreatitei cronice. Serurile subiecților din cele trei loturi au fost analizate prin metoda ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*, test de imunoabsorbție și enzimatic), utilizând kit-uri validate pentru determinarea valorilor serice ale E-caderinei (R&D Systems Quantikine® Human sE-Cadherin) și MIP-3 α (R&D Systems Quantikine® Human CCL20/MIP-3 α). Limita inferioară a sensibilității testării a fost de 0,007 ng/ml pentru E-caderină, respectiv 0,10 pg/ml pentru MIP-3 α . Valorile serice normale prezentate de producătorii kit-urilor au fost cuprinse în intervalul 21,5 – 59,3 ng/ml pentru E-caderină, respectiv 0 – 143 pg/ml în cazul MIP-3 α .

S-au efectuat și alte examinări de laborator pentru evaluarea statusului biologic al pacienților: hemoleucograma, *marker-i* ai sindromului inflamator, *marker-ul* tumoral CA19-9, enzime hepatice și pancreatice.

Pentru analiza statistică a rezultatelor, am utilizat testele *Student* (pentru compararea aceleiași variabile parametrice între două loturi) și *Spearman* (pentru corelarea datelor bivariate), iar valorile $p < 0,05$ au fost considerate semnificative.

Rezultate

În tabelul 1 se poate urmări, comparativ, structura primelor două loturi luate în studiu, cu prezentarea caracteristicilor clinice și de laborator.

Tabelul 1. Caracteristicile subiecților din grupurile cu pancreatită cronică și cancer pancreatic (n – numărul de pacienți, M – media, ES – eroarea standard a mediei, VSH – viteza de sedimentare a hematiilor, CRP – „C” reactive protein, proteina „C” reactivă, CA19-9 – *carbohydrate antigen 19-9*, antigenul carbohidrat 19-9, ASAT – aspartat aminotransferaza, ALAT – alanin aminotransferaza, FAs – fosfataza alcalină serică, GGT – gamma glutamil transferaza).

Caracteristica	I. Pancreatită cronică (n = 38)	II. Cancer pancreatic (n = 37)
Vârsta (ani, M ± ES)	51,3 ± 1,8	63 ± 1,8
Sex ratio (M/F)	26/13	18/19
Fumatul (%)	57,8	40,5
Consumul de alcool (%)	60,5	37,8
Prezența litiazei biliare (%)	36,8	48,6
Hemoglobina (g/dl, M ± ES)	13,0 ± 0,2	12,4 ± 0,2
Nr. leucocite (x 10 ³ /μl, M ± ES)	8,3 ± 0,5	8,6 ± 0,6
VSH (mm/h, M ± ES)	31,5 ± 4,1	46,6 ± 4,8
CRP (mg/dl, M ± ES)	5,4 ± 0,8	5,9 ± 0,5
CA19-9 (U/ml, M ± ES)	6,3 ± 1,1	390,5 ± 137,2
Amilazemia (U/l, M ± ES)	103,9 ± 7,8	299,1 ± 170,3
Amilazuria (U/l, M ± ES)	737,3 ± 160,5	4013,9 ± 2532,3
ALAT (U/l, M ± ES)	33,3 ± 4,3	133,5 ± 34
ASAT (U/l, M ± ES)	28,8 ± 2,9	100 ± 22,6
FAs (U/l, M ± ES)	393,2 ± 97,9	1199,5 ± 191,5
GGT (U/l, M ± ES)	154,5 ± 32,7	569,3 ± 100,6
Bilirubina totală (mg/dl, M ± ES)	0,8 ± 0,1	5,1 ± 1

Figura 1 prezintă, comparativ, valorile serice ale MIP-3α obținute pentru cele trei loturi. Analiza datelor cu testul *Student* a evidențiat diferențe cu o înaltă semnificație statistică, atât între cele două loturi de bolnavi ($p < 0,001$), cât și între lotul martor și fiecare lot de pacienți ($p < 0,0001$).

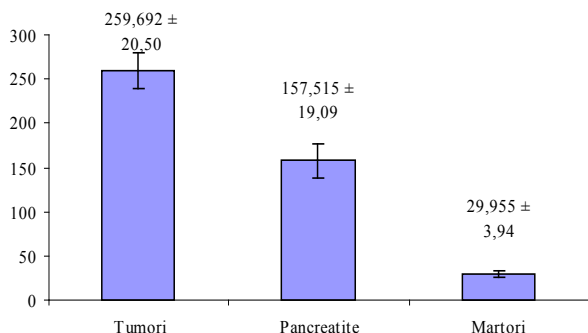


Fig. 1. Prezentarea comparativă a valorilor MIP-3α (pg/ml) în cele trei loturi (* $p < 0,001$, ** $p < 0,0001$).

Figura 2 indică rezultatele testării pentru E-caderină în cele trei loturi studiate. Pacienții neoplazici au prezentat valori medii ale E-caderinei de 16,104 ± 2,99 ng/ml, cei cu pancreatită cronică 26,617 ± 4,06, iar lotul martor 2,937 ± 1,22. Și în acest caz am găsit diferențe statistice semnificative între grupuri.

Figura 3 prezintă relația dintre valorile serice ale E-caderinei și MIP-3α ($p < 0,01$) la pacienții cu cancer pancreatic, între cele două variabile existând o corelație inversă. În celelalte loturi testate, cele două molecule nu se corelează, p neatingând pragul de semnificație statistică.

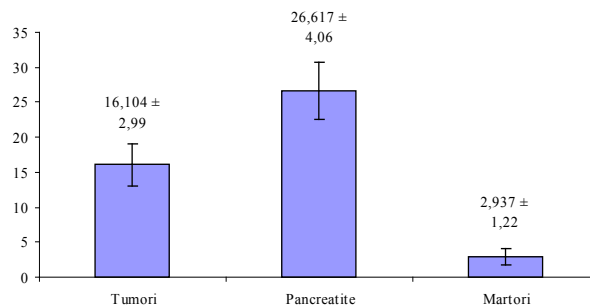


Fig. 2. Valorile E-caderinei (ng/ml) în cele trei loturi (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,0001$).

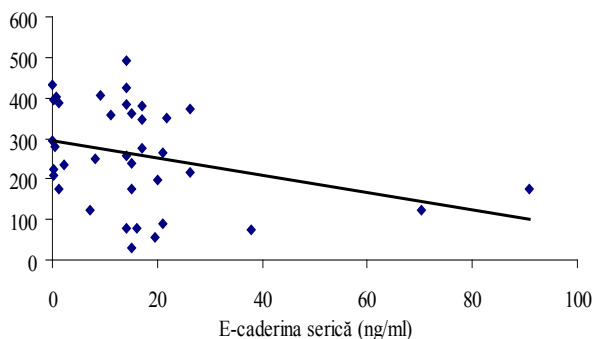


Fig. 3. Corelarea valorilor serice ale E-caderinei și Mip-3α la pacienții cu cancer pancreatic.

Tabelele 2 și 3 evidențiază relația valorilor serice ale E-caderinei și MIP-3α cu diferiți parametri biologici ai pacienților cu cancer pancreatic, respectiv pancreatită cronică.

În grupul de cancer pancreatic, se observă corelarea E-caderinei cu invazia locală și afectarea ganglionilor regionali ($p < 0,05$), cu viteza de sedimentare a hematiilor ($p < 0,01$), cu fosfataza alcalină serică și bilirubina totală ($p < 0,05$). MIP-3α se corelează doar cu VSH-ul ($p < 0,01$).

În grupul pancreatitelor cronice, remarcăm corelarea E-caderinei cu bilirubina totală ($p < 0,01$) și a MIP-3α cu FAs ($p < 0,05$).

Discuții

Grupurile de studiu concordă în privința vârstei cu ceea ce se cunoaște deja despre momentul instalării acestor afecțiuni, respectiv decadele 5 – 6 de viață. Distribuția pe sexe (M/F) a fost de 2:1 în lotul I și 1:1 în lotul II. Ponderea mai mare a sexului masculin în lotul cu pancreatită cronică se explică prin prevalența ridicată a abuzului de alcool la bărbați. În studiul nostru, incidența fumatului a fost similară cu cea estimată în populația generală (50 %), chiar mai scăzută în lotul cu tumori. Această mențiune se impune pentru excluderea contribuției acestui factor de risc la inducerea inflamației pancreatice.

Tabelul 2. Corelarea valorilor E-caderinei și ale MIP-3α cu caracteristicile pacienților cu cancer pancreatic, utilizând testul *Spearman* pentru calcularea valorii lui *p* (*NS* – nesemnificativ statistic).

Caracteristici clinice și biologice ale pacienților cu cancer pancreatic	E-caderina <i>p</i>	MIP-3α <i>p</i>
Suprafața tumorii	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Invazia locală	0,047	<i>NS</i>
Diseminarea ganglionară regională	0,047	<i>NS</i>
Metastazarea	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Vârsta	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Hemoglobina	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Nr. leucocite	<i>NS</i>	<i>NS</i>
VSH	0,007	0,003
CRP	<i>NS</i>	<i>NS</i>
CA19-9	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Amilazemia	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Amilazuria	<i>NS</i>	<i>NS</i>
ALAT	<i>NS</i>	<i>NS</i>
ASAT	<i>NS</i>	<i>NS</i>
FAs	0,044	<i>NS</i>
GGT	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Bilirubina totală	0,021	<i>NS</i>

Tabelul 3. Corelarea valorilor E-caderinei și ale MIP-3α cu caracteristicile pacienților cu pancreatită cronică, utilizând testul *Spearman* pentru calcularea valorii lui *p* (*NS* – nesemnificativ statistic).

Caracteristici clinice și biologice ale pacienților cu pancreatită cronică	E-caderina <i>p</i>	MIP-3α <i>p</i>
Vârsta	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Vechimea pancreatitei	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Hemoglobina	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Leucocitele	<i>NS</i>	<i>NS</i>
VSH	<i>NS</i>	<i>NS</i>
CRP	<i>NS</i>	<i>NS</i>
CA19-9	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Amilazemia	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Amilazuria	<i>NS</i>	<i>NS</i>
ALAT	<i>NS</i>	<i>NS</i>
ASAT	<i>NS</i>	<i>NS</i>
FAs	<i>NS</i>	0,03
GGT	<i>NS</i>	<i>NS</i>
Bilirubina totală	0,003	<i>NS</i>

Valorile semnificativ diferite ale analizelor de laborator, referitoare la sindroamele de citoliză și colestază, se explică prin selecția pacienților. În lotul cu pancreatite cronice am inclus mai ales forme care nu se aflau în puseu acut, fapt observabil și din valorile medii ale amilazelor. Lotul cu neoplazii cuprinde cu preponderență tumori cefalice, de unde rezultă valorile mai mari ale bilirubinei, transaminazelor și enzimelor de colestază.

În privința sindromului inflamator, compararea VSH-ului indică o diferență statistic semnificativă ($p < 0,01$) în sensul unor valori mai mari în lotul II, însă numărul de leucocite și concentrația serică a CRP nu prezintă diferențe notabile. Analiza marker-ului tumoral CA19-9 a evidențiat, de asemenea, o diferență statistic importantă ($p < 0,001$), cu valori mult crescute la pacienții cu cancer, fapt concordant cu datele din literatură.

În privința relației cancerului pancreatic cu E-caderina și MIP-3α, numărul comunicărilor din literatură este redus, regăsindu-se cu deosebire studii pe piese

de rezecție și linii celulare de cancer pancreatic, cu determinarea expresiei locale a proteinelor respective sau a mRNA-ului corespunzător^{10,11}. Așadar, ne-am raportat la datele provenind din aceste studii efectuate *in vivo* sau *in vitro*, cu toate că rezultatele noastre nu se referă la nivele tisulare, ci serice. De asemenea, nu am găsit evaluări comparative ale celor două molecule în cancerul pancreatic și pancreatita cronică.

Se cunoaște că atât celulele maligne pancreatice, cât și TAM (*tumor-associated macrophages*, macrofage asociate tumorilor – monocite circulante recrutate de tumoră și „educate” să producă factori pro-tumoral) produc MIP-3α. Această chemokină contribuie la eludarea răspunsului imun anti-neoplazic, prin recrutarea intra-tumorală de celule dendritice imature¹². *In vitro*, s-a demonstrat că stimulează creșterea și migrarea celulelor maligne. Prin intermediul receptorului său specific, CCR6, promovează creșterea expresiei MMP-9 (*matrix metalloproteinase-9*, metaloproteaza matriceală-9), care degradează colagenul de tip IV, favorizând invazia tumorală¹³. În studiul nostru, MIP-3α/CCL20 s-a corelat doar cu VSH-ul ($p < 0,01$), indicator al statusului inflamator.

Nivele scăzute de E-caderină sunt asociate cu scăderea diferențierii celulare/tisulare, precum și cu progresia tumorală și metastazarea diferitelor neoplazii epiteliale¹⁴. Expresia și implicit funcția E-caderinei sunt suprimate în majoritatea tumorilor pancreatice, ceea ce permite manifestarea fenotipului invaziv și metastatic^{15,16}. Acest fapt se explică prin rolul dual al E-caderinei, de asigurare a adeziunii intercelulare, dar și de participare la inhibiția de contact a creșterii celulare. Inhibiția de contact se realizează în cazul E-caderinei prin blocarea activității β-cateninelor citoplasmice¹⁷.

Rezultatele noastre sunt concordante cu datele din literatură, deoarece invazia locală și ganglionară se corelează cu scăderea valorilor serice ale E-caderinei ($p < 0,05$). Suplimentar, E-caderina se corelează cu prezența adenopatiilor regionale și cu invazia locală ($p < 0,05$), confirmând asocierea acestei adezine cu invazivitatea și metastazarea. Localizarea preferențială a neoplaziei la nivelul capului pancreatic și extinderea acestuia în structurile învecinate explică asocierea marker-ilor de colestază cu valorile E-caderinei ($p < 0,05$).

În **concluzie**, considerăm că E-caderina și MIP-3α ar putea fi utilizate, alături de alte molecule, drept indicatori ai riscului constituirii unui neoplasm pe fondul unei pancreatite cronice, dar acest fapt nu poate fi dovedit decât prin studii clinice prospective.

Bibliografie

- JEMAL A, MURRAY T, SAMUELS A. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
- HAITIAN L, WEIMING O, CHUANSHU H. Inflammation, a Key Event in Cancer Development. *Mol Cancer Res* 2006;4:221-233.

- 3 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.
- 4 LOWENFELS AB, MAISONNNEUVE 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.
- 5 FARROW B, EVERS BM. Inflammation and the development of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2002;10:153-169.
- 6 DANIEL D, MEYER-MORSE N, BERGSLAND EK, DEHNE K, COUSSENS LM, HANAHAN D. Immune enhancement of skin carcinogenesis by CD4⁺ T cells. *J Exp Med* 2003;197:1017-1028.
- 7 BEN-BARUCH A. The multifaceted roles of chemokines in malignancy. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:357-371.
- 8 EBRAHIMI B, TUCKER SL, LI D, ABBRUZZESE JL, KURZROCK R. Cytokines in pancreatic carcinoma – correlation with phenotypic characteristics and prognosis. *Cancer* 2004;101:2727-2736.
- 9 VAN GREVESTEN W, HOFLAND LJ, JEEKEL J, VAN EICK C. The expression of adhesion molecules in human pancreatic carcinoma cells. *Pancreas* 2006;32:396-402.
- 10 KITADAI Y, ELLIS LM, TUCKER SL, GREENE GF, BUCANA CD, CLEARY KR et al. Multiparametric *in situ* mRNA hybridization analysis to predict disease recurrence in patients with colon carcinoma. *Am J Pathol* 1996;149:1541-1551.
- 11 KUNIYASU H, ELLIS LM, EVANS DB, ABBRUZZESE JL, FENOGLIO CJ, BUCANA CD et al. Relative Expression of E-Cadherin and Type IV Collagenase Genes Predicts Disease Outcome in Patients with Resectable Pancreatic Carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:25-33.
- 12 SCHUTYSER E, STRUYF S, VAN DAMME J. The CC chemokine CCL20 and its receptor CCR6. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:409-426.
- 13 CAMPBELL AS, ALBO D, KIMSEY TF, WHITE SL, WANG TN. Macrophage Inflammatory Protein-3 α Promotes Pancreatic Cancer Cell Invasion. *J Surg Res* 2005;123:96-101.
- 14 FRIXEN UH, BEHRENS J, SACHS M, EBERLE G, VOSS B, WARDA A et al. E-Cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 1991;113:173-185.
- 15 KARAYIANNAKIS AJ, SYRIGOS KN, POLYCHRONIDIS A, SIMOPOULOS C. Expression patterns of alpha-, beta- and gamma-catenin in pancreatic cancer: correlation with E-cadherin expression, pathological features and prognosis. *Anticancer Res* 2001;21:4127-4134.
- 16 CHRISTOFORI G. Changing neighbours, changing behaviour: cell adhesion molecule-mediated signalling during tumour progression. *The EMBO Journal* 2003;22:2318-2323.
- 17 STOCKINGER A, EGER A, WOLF J, BEUG H, FOISNER R. E-cadherin regulates cell growth by modulating proliferation-dependent β -catenin transcriptional activity. *J Cell Biol* 2001;154:1185-1196.

REZONANȚA MAGNETICĂ MAMARĂ ÎN DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR TUMORALE

ANGELICA CHIOREAN¹, MAGDA DUMA², SILVIU SFRÂNGEU¹,
RALUCA ROMAN³, SORIN DUDEA¹, SORANA BOLBOACĂ,
GEORGETA RUSU²

¹Catedra de Radiologie, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

²Clinica Radiologică, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

³Catedra de Radiologie Stomatologică, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

⁴Catedra de Informatică Medicală, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Obiective. Analiza modificărilor morfologice și ale cineticii substanței de contrast la examinarea prin rezonanță magnetică (IRM) în tumorile benigne, cu risc și maligne ale sânului. Compararea rolului IRM cu mamografia și ultrasonografia în diagnosticul leziunilor tumorale mamare.

Material și metodă. Studiul a fost unul longitudinal prospectiv, perioada de culegere a datelor fiind cuprinsă în intervalul martie 2004 - martie 2007. Analiza a avut la bază leziuni tumorale mamare diagnosticate la pacientele examinate IRM de către același medic radiolog în Departamentul de Imagistică a Sânului, din cadrul Clinicii Radiologice a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca.

Examinarea prin rezonanță magnetică s-a efectuat pe un aparat de 1 T, utilizând o bobină dedicată acestei examinări. Aspectul IRM a fost încadrat într-o clasă BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data Sistem) conform recomandărilor ACR (American College of Radiology).

Rezultate. Dintr-un total de 3977 paciente investigate în perioada martie 2004 - martie 2007, 41 de paciente au fost examinate IRM. Criteriile de includere în studiu au fost îndeplinite de 59 de leziuni tumorale, identificate la 20 de paciente (31 tumori benigne, 10 tumori cu risc, 18 tumori maligne). Din cele 40 de tumori examinate mamografic, 20 au fost oculte, 17 au avut aspect de opacitate și în trei cazuri au fost detectate microcalcificări. Aspectele ecografice vizibile în cele 59 de tumori au fost: nodul (48 de tumori), modificare ductală focală (4), leziune chistică complexă (2), distorsiune arhitecturală (1 caz), hipoecogenitate focală a parenchimului (1 caz), aspect normal (ocult, 3 cazuri).

Sensibilitatea și specificitatea rezonanței magnetice în diagnosticul leziunilor tumorale mamare au fost în cazul studiului nostru de 100%, respectiv 95.12%.

În cazul tumorilor benigne, aspectul IRM cel mai frecvent a fost de leziune izointensă T1 și izo- sau hiperintensă T2 nativ. Morfologia postcontrast a fost sugestivă de benignitate în toate tumorile benigne vizibile IRM și nespecific sau suspect în 20% din tumorile cu risc. În cazul studiului dinamic s-a observat aceeași diferență benign versus tumoră cu risc. În cazul tumorilor maligne aspectul morfologic postcontrast a fost nespecific în 11,11% din cazuri și sugestiv de malignitate în 88,89%. 78% din tumorile maligne au avut o curbă de captare de tip intermediar. Captarea inițială intensă și aspectul morfologic suspect au contribuit în aceste situații la stabilirea unui diagnostic corect.

Concluzii. O sensibilitate și o specificitate crescută a rezonanței magnetice mamare se pot obține când există o selecție riguroasă a cazurilor, datele IRM sunt corelate cu cele mamă-ecografice și clinice și când toate examinările radio-imagistice sunt efectuate de același medic radiolog.

Cuvinte cheie: IRM, sân, tumoră, benign, malign.

MRI IN BREAST TUMORS DIAGNOSIS

Summary

Aims. To analyze the MRI morphology and contrast kinetics of breast tumors (benign, with risk and malignant). To compare the role of MRI with that of mammography and ultrasound when assessing breast tumors.

Materials and method. The study was a longitudinal prospective one, the time period being comprised between March 2004 - March 2007. The analysis was based on tumoral lesions detected in patients with MRI examinations performed in the Breast Unit of ER County Hospital of Cluj Napoca and reported by the same Consultant Radiologist. The breast MRI was performed with a 1T device (GE, Signa LX), using a dedicated surface coil. The MRI appearance was assessed according to BI – RADS and ACR recommendations.

Results. From a total of 3977 patients evaluated in our Breast Unit, between March 2004 – March 2007, 41 underwent MRI examinations. The inclusion criteria were fulfilled by 59 tumoral lesions, identified in 20 patients (31 benign, 10 risk tumors, 18 malignant). Mammography was performed in 40 cases with the following results: 20 occult lesions, 17 opacities, 3 situations with microcalcifications. The ultrasound appearances were: nodular-like for 48 tumors, focal ductal anomaly (4 lesions), complex cystic aspect (2 cases), architectural distortion (one case), focal decrease of parenchymal echogenity (1 case), occult (normal aspect) in 3 cases.

The sensitivity and specificity of MRI in diagnosing breast tumors were 100%, respectively 95.12%.

Benign tumors most often presented on MRI as iso-intense in T1 and iso- or hyperintense in T2 weighted sequences. Post-contrast morphology was suggestive for benignancy for all benign tumors detected on MRI and non-specific or suspicious for 20% of the risk tumors. Dynamic MRI studies revealed the same difference between benign tumors and risk ones. The post-contrast morphology of malignant tumors was non-specific in 11.11% cases and highly suspicious in 88.89% of the situations. 78% of the malignant tumors displayed an enhancement curve type II, non-specific or intermediate. The intense, initial enhancement and morphology played a key role in establishing the degree of suspicion in these cases.

Conclusions. Good MRI sensitivity and specificity are achievable when there is a prior, rigorous selection of cases, when MRI data are correlated with clinical information, with mammography and/or ultrasound and when all imaging examinations are supervised and reported by the same Radiologist.

Key words: MRI, breast, tumor, benign, malignant.

Introducere

Cancerul mamar reprezintă una din problemele majore de sănătate publică. Statisticile OMS, de dată recentă, semnalează că la fiecare două minute o femeie moare pe glob ca urmare a cancerului mamar, iar datele epidemiologice arată o creștere constantă a incidenței acestuia.

Mamografia, ultrasonografia convențională și rezonanța magnetică sunt principalele tehnici imagistice folosite astăzi în detecția, evaluarea și diferențierea benign-malign a leziunilor tumorale ale glandei mamare.

Obiective

Obiectivele studiului au fost:

- Analiza modificărilor morfologice și ale cineticii substanței de contrast la examinarea prin rezonanță magnetică (IRM) în tumorile benigne, cu risc și maligne

ale sânului.

- Compararea rolului IRM cu mamografia și ultrasonografia în diagnosticul leziunilor tumorale mamare.

Material și metodă

Studiul a inclus leziunile tumorale mamare diagnosticate la pacientele examinate IRM în Departamentul de Imagistică a Sânului, din cadrul Clinicii Radiologice a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca.

Analiza a avut la bază leziunile tumorale descoperite la fiecare pacientă și la fiecare sân în parte, tratate ca și cazuri sau leziuni independente, indiferent dacă au fost multiple, uni- sau bilaterale, similare sau diferite ca și caractere imagistice IRM.

Modalitatea și perioada de culegere a datelor

- longitudinal prospectiv

- martie 2004 – martie 2007

Criterii de includere în studiu:

- Leziuni tumorale mamare benigne, cu risc și maligne.
- Examen citologic sau histopatologic în cazul leziunilor suspecte sau sugestive de malignitate.
- Examen citologic sau histopatologic negativ, sau stabilitate dimensională minim doi ani, în cazul leziunilor cu caractere clinice și radio-imagistice de benignitate.
- Tumori mamare cu examinare IRM mamară cu contrast i.v.
- Un singur medic examinator.

Criterii de excludere:

- Leziunile cu puncție citologică fals pozitivă, care postoperator s-au dovedit a fi leziuni pseudotumorale.
- Leziunile proliferative benigne pseudotumorale (hiperplazie epitelială ductală tipică - HEDT, hiperplazie epitelială ductală atipică - HEDA, hiperplazie epitelială lobulară atipică - HELA, carcinom lobular in situ - CLIS, adenoza sclerozantă, cicatricea radială).
- Tumori mamare examinate IRM de alți medici din Departamentul de Senologie.

Examinarea prin rezonanță magnetică s-a efectuat pe un aparat de 1 T (General Electric, Signa LX), utilizând o bobină dedicată acestei examinări (bobina de suprafață pentru examinare bilaterală). Protocolul de examinare a fost același pentru toate pacientele.

Secvențele de achiziție folosite au fost: axial T1 SE, T2 FSE, T2 Fat-Sat și STIR precontrast. Secvența *dinamică* a constat în achiziții axiale seriate, ponderate *T1 2D FSPGR* post-injecție de contrast paramagnetic administrat i.v. (0,3 mmol/kg corp).

Aspectul IRM a fost încadrat într-o clasă BI-RADS conform recomandărilor ACR [1].

Alte examinări radio-imagistice utilizate au fost: mamografia, ecografia în scară gri și Doppler, galactografia, computer tomografia (CT) mamară.

Parametrii statistici asociați testelor diagnostice au fost calculați cu un software dedicat [2].

Intervalele de încredere asociate proporțiilor au fost calculate pentru un prag de semnificație de 5%, pe baza unei metode ce utilizează distribuția binomială [3,4].

Rezultate

Dintr-un total de 3977 paciente investigate în perioada martie 2004 – martie 2007, 41 de paciente au fost examinate IRM. Criteriile de includere în studiu au fost îndeplinite de **59 de leziuni tumorale, identificate la 20 de paciente** (31 tumori benigne = 52,54%; 10 tumori cu risc = 16,94%; 18 tumori maligne = 30,50%).

Tipurile histopatologice de tumori cu examinare IRM sunt redate în tabelul I.

Tabel I. Tipuri histopatologice de tumori mamare examinate IRM.

Tipuri histopatologice	Frecvență relativă	Frecvență relativă [IC _{95%}]
Carcinom ductal invaziv (CDI)	11,86	[5,11-22,00]
CDI + Carcinom lobular invaziv (CLI)	3,39	[0,02-11,83]
Carcinom ductal in situ (CDIS)	6,78	[1,72-16,92]
CLI	8,47	[3,41-18,61]
Fibroadenom (FA)	10,17	[3,41-20,31]
Tumora benignă (nespecificat)	44,07	[30,54-57,60]
Papilom	8,47	[3,41-18,61]
Papilomatoză	1,69	[0,03-8,45]
Papilomatoză + FA	1,69	[0,03-8,45]
Papilomatoză sclerozantă + HEDA	3,39	[0,02-11,83]
Total	100	

95%IC = interval de încredere de 95%

Din cele 40 de tumori examinate mamografic, 20 au fost oculte, 17 au avut aspect de opacitate și în trei cazuri au fost detectate microcalcificări.

Aspectele ecografice vizibile în cele 59 de tumori au fost: nodul (48 de tumori), modificare ductală focală (4), leziune chistică complexă (2), distorsiune arhitecturală (1 caz), hipoecogenitate focală a parenchimului (1 caz), aspect normal (ocult, 3 cazuri).

La examinarea IRM leziunile au fost încadrate în funcție de aspectul morfologic pe secvențele T1 post-contrast și cele de substracție, în una din următoarele categorii:

- Captare nodulară, „tip masă”:
 - benignă: net delimitată, cu priză omogenă sau septe hipointense, necaptante (Figura 1 a, b),
 - malignă: stelată, cu delimitare imprecisă, cu captare inelară (Figura 2 a, b) sau heterogenă,
 - nespecifică;
- Captare focală, < 5 mm;
- Leziune necaptantă;
- Captare „non-masă”.

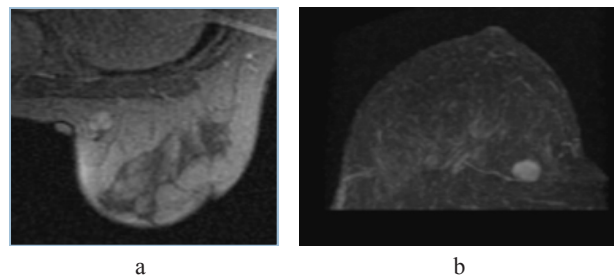


Fig. 1 a, b. IRM mamară în secțiune axială, secvență dinamică T1 2D FSPGR la 2 minute postinjecție: priză de contrast tip masă, net delimitată, ovalară, cu septe hipointense, necaptante (a); reconstrucție MIP (b). Fibroadenom mamar.

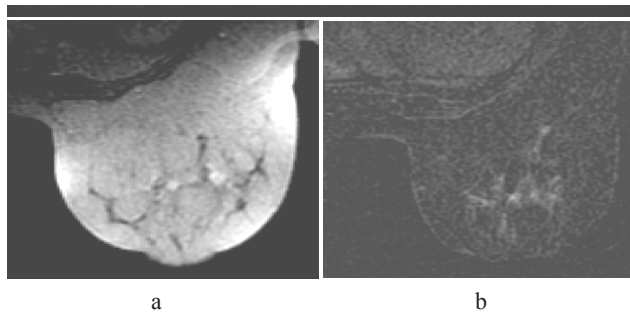


Fig. 2 a, b. Irm mamară, achiziție dinamică T1 FSE la 1 minut post-injectare: leziuni nodulare cu priză de contrast periferică, „inelară” în timp precoce, imprecis delimitate (a); imagine de substracție: captare nodulară, multicentrică. CDI multicentric asociat cu CDIS.

Încadrarea tumorilor mamare în funcție de aspectul morfologic postcontrast la examinarea Irm, în ocult, benign, nespecific (intermediar) sau malign, este redată în tabelul II.

Tabel II. Încadrarea tumorilor mamare în funcție de aspectul morfologic postcontrast, la examinarea Irm.

Aspect morfologic	Tumori benigne	Tumori benigne cu risc	Tumori maligne
	Frecvență relativă [IC _{95%}]	Frecvență relativă [IC _{95%}]	Frecvență relativă [IC _{95%}]
Benign	77,42 [58,17-90,22]	80,00 [41,00-99,00]	0,00 n.a.
Ocult	22,58 [9,78-41,83]	0,00 n.a.	0,00 n.a.
Nespecific	0,00 n.a.	10,00 [1,00-39,00]	11,11 [0,31-33,02]
Malign	0,00 n.a.	10,00 [1,00-39,00]	88,89 [66,98-99,69]
Total	100	100	100

n.a. = nu se aplică

95%IC = interval de confidență de 95%

Compararea aspectelor morfologice la examinarea Irm cu rezultatul postoperator

Am comparat variabilele Irm și încadrarea morfopatologică a tumorilor. Ambele variabile au fost calitative. S-au folosit următoarele formalizări: 0 = ocult, 1 = benign (captare omogenă, net delimitată), 2 = nespecific (conform clasificării BI-RADS) și 3 = malign (captare imprecis delimitată, „inelară”). Pentru comparare s-a folosit testul neparametric Spermann cu nivel de încredere $\alpha = 0,05$. Valoarea calculată a coeficientului a fost de $\rho = 0,914962$, ceea ce indică o bună corelare între cei doi vectori. Cu alte cuvinte, aspectele morfologice la examinarea Irm sugerează diagnosticul postoperator.

În cazul studiului dinamic s-au analizat:

- Încărcarea cu contrast în funcție de timp - curba de captare Kuhl:
 - ascendentă, tip I (figura 3 a, b),
 - „în platou”, tip II (figura 3 c, d),
 - cu spălare precoce, „wash-out”, tip III (figura 4 a, b);
- Gradul prizei de contrast în primele 2 minute postinjectare:
 - absentă / minimă,
 - moderată,
 - importantă.

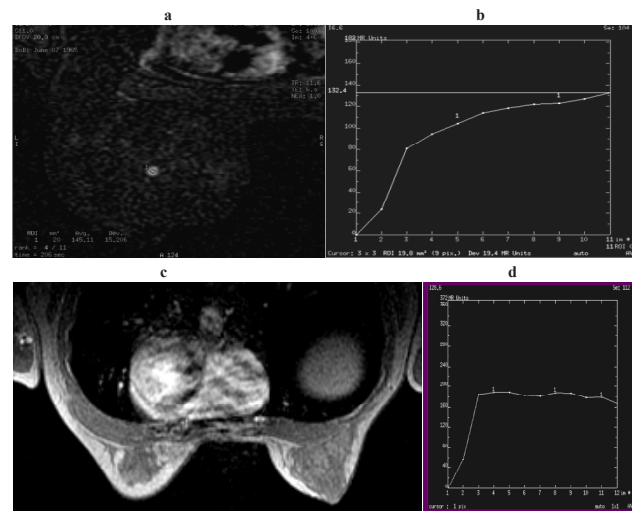


Fig. 3 a, b. Irm mamară, imagine de substracție (a) și curba de captare intensitate / timp (b): leziune rotundă cu captare omogenă, net delimitată, cu încărcare ascendentă, tip I, moderată în timp precoce. Fibroadenom. **c, d:** Irm în ponderație T1 2D FSPGR, achiziție dinamică la 2 minute post-injectare (c): leziune ovalară, net delimitată, cu priză de contrast heterogenă, localizată supero-extern stâng; curba de captare intensitate/timp constantă, tip II Kuhl, „în platou” (d). CDIS.

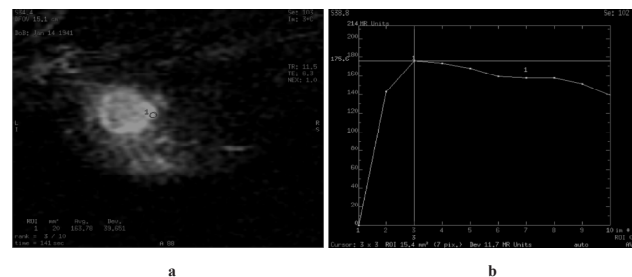


Fig. 4 a, b. Imagine de substracție postinjectare la 2 minute: încărcare centripetă a substanței de contrast (a); curbă de captare intensitate / timp de tip „spălare precoce”, Kuhl III (b). CDI.

Aspectul încărcării cu contrast în funcție de timp în tumorile benigne, cele cu risc și maligne, este redat în tabelul III.

Tabel III. Aspectul încărcării cu contrast în funcție de timp în tumorile benigne, cu risc și maligne.

Curba Kuhl	Tumori benigne	Tumori cu risc	Tumori maligne
	Frecvență relativă [IC _{95%}]	Frecvență relativă [IC _{95%}]	Frecvență relativă [IC _{95%}]
ascendentă	67,74 [48,49-83,77]	40,00 [11,00-69,00]	0,00 n.a.
“în platou”	0,00 n.a.	60,00 [31,00-89,00]	77,78 [50,31-94,14]
spălare precoce [wash-out]	0,00 n.a.	0,00 n.a.	22,22 [5,86-49,69]
necaptantă	32,26 [16,23-51,51]	0,00 n.a.	0,00 n.a.
Total	100	100	100

n.a. = nu se aplică

95%IC = interval de încredere de 95%.

În funcție de aspectul morfologic pe secvențele de substrație și dinamica încărcării cu contrast, leziunile au fost încadrate în una din următoarele categorii: benign, nespecific (intermediar) sau malign.

Încadrarea finală a aspectului IRM în benign, nespecific sau malign a fost:

- în tumorile benigne: 31 benign, 0 nespecific, 0 malign;
- în tumorile cu risc: 8 benign, 1 nespecific, 1 malign;
- în neoplasme: 0 benign, 5 nespecific, 13 malign.

Discuții

În România, problema disponibilității reduse a aparaturii și costul ridicat al examinării și-au pus amprenta pe experiența medicilor în relație cu IRM-ul mamar. În ceea ce privește justificarea indicațiilor metodei, nu se constată diferențe majore comparativ cu ghidurile internaționale. Similar datelor din literatură, cele mai frecvente indicații de IRM mamar au fost cazurile cu suspiciune de multifocalitate sau multicentricitate, în special la paciente cu sâni bogat glandulari. Pe următoarele poziții au fost cazurile cu discordanțe clinico-imagistice sau mammo-ecografice (3 paciente), precum și situațiile cu tumori multiple, uni- sau bilaterale, pentru care s-a ridicat problema punșionării celei mai suspecte leziuni (3 paciente).

Sensibilitatea examinării prin rezonanță magnetică în detectarea cancerului mamar este ridicată, cuprinsă între 90% și 100% în diverse studii [5-11]. În cazul nostru s-a pus în evidență o sensibilitate excelentă a IRM în diagnosticul tumorilor maligne (100%).

Rezultate discordante, variabile, sunt raportate în literatură privind specificitatea acestei tehnici în diagnosticul neoplasmului mamar (37-100%) [8-11]. Aceste valori sunt explicate prin lipsa uniformității aparatelor utilizate, variatele tehnici IRM folosite pentru examinarea sânelui, criteriile diagnostice utilizate, variabilitatea indicațiilor și a populației incluse în studii, a tipurilor histologice de neoplasm mamar studiate și dimensiunea diferită a tumorilor

[8,9]. Analiza noastră a relevat o specificitate crescută a acestei metode în diagnosticul neoplasmului mamar, de 95,12%. Din păcate aceste rezultate îmbucurătoare nu pot fi generalizate datorită numărului redus de tumori incluse în studiu.

Examinarea IRM detectează leziuni neoplazice suplimentare, oculate mamografic la 34-37% din paciente în studiul lui Tillman și colab. [9]. În cazul nostru din cele 59 de tumori cu examinare IRM, doar 3 au fost oculate la examinarea combinată mammo-ecografică. Din acestea, 20 au fost oculate mamografic, în corelație cu densitatea crescută a sânelui și doar 3 ultrasonografic.

În ceea ce privește aspectele IRM ale tumorilor mamare analizate nu s-au pus în evidență diferențe notabile comparativ cu datele din literatură. În cazul tumorilor benigne aspectul cel mai frecvent a fost de leziune izointensă T1 și izo- sau hiperintensă T2 nativ. Morfologia postcontrast a fost sugestivă de benignitate în toate tumorile benigne vizibile IRM și nespecifică sau suspectă în 20% din tumorile cu risc. Curba de încărcare cu contrast în funcție de timp a fost de tip ascendent, Kuhl I, în toate tumorile benigne captante, în timp ce în cazul tumorilor cu risc, 40% au prezentat acest aspect, restul de 60% fiind de tip II, în platou.

În cazul tumorilor maligne aspectul morfologic postcontrast a fost nespecific în 11,11% din cazuri și sugestiv de malignitate în 88,89%. Nici un neoplasm mamar din studiu nu a prezentat o curbă de captare Kuhl I, ascendentă, comparativ cu 5-14% în datele din literatură [12]. Șaptezece și opt la sută din tumorile maligne au avut o curbă de captare de tip intermediar, “în platou” sau Kuhl II, comparativ cu 64% în analiza lui Kuhl [13]. Captarea inițială intensă și aspectul morfologic suspect au contribuit în aceste situații la stabilirea unui diagnostic corect.

Concluzii

1. O sensibilitate și o specificitate crescută a rezonanței magnetice mamare se pot obține când există o selecție riguroasă a cazurilor, datele IRM sunt corelate cu cele mammo-ecografice și clinice și când toate examinările radio-imagistice sunt efectuate de același medic radiolog.

2. Examinarea IRM detectează leziuni neoplazice suplimentare, oculate mamografic și/sau ecografic.

3. IRM este recomandat de fiecare dată când există o suspiciune de multifocalitate sau multicentricitate care poate schimba managementul terapeutic.

4. Un aspect IRM nespecific este adesea întâlnit în cazul tumorilor cu risc.

5. Curba de captare tip Kuhl II, “în platou”, este mai frecvent întâlnită în neoplasmele mamare comparativ cu cea de tip III, tip “spălare precoce”, sugestivă de malignitate.

Bibliografie

1. American College of Radiology (ACR). *ACR BI-RADS – Mammography, Breast Ultrasound, Magnetic Resonance Imaging*. 4th ed. Reston VA: American College of Radiology;

- 2003.
2. BOLBOACĂ S, JANTSCHI L, ACHIMAS CADARIU A. Creating Diagnostic Critical Appraised Topics. CATRom Original Software for Romanian Physicians. *Applied Medical Informatics* 2004;14:27-34.
3. DRUGAN T, BOLBOACĂ S, JANTSCHI L, ACHIMAS CADARIU A. Binomial Distribution Sample Confidence Intervals Estimation 1. Sampling and Medical Key Parameters Calculation Leonardo *Electronic Journal of Practices and Technologies* 2003;3:47-74.
4. Confidence Interval for Binomial Distribution [online]. © L 2007. Available online: URL: http://l.academicdirect.org/Statistics/binomial_distribution/.
5. FISCHER U, BRINCK U. *Practical MR Mammography*. Stuttgart: Thieme; 2004. = 36
6. GILLES R. Imagerie par résonance magnétique du sein, techniques et valeurs actuelles. *Le Sein* 2003;13(2):155-60. = 119
7. ESSERMAN L, HYLTON N, YASSA L, et all. Utility of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Breast Cancer: Evidence for Improved Preoperative Staging. *J Clin Oncol* 1999;17:110-9. = 126
8. TARDIVON A, MEUNIER M, THIBAUT F, ELKHOURY C. IRM du sein: indications et résultats. *Le Sein* 2003;13(2):161-8.
9. TILLMAN GF, OREL SG, SCHNALL MD, et all. Effect of Breast Magnetic Resonance Imaging on the Clinical Management of Women With Early-Stage Breast Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(16):3413-23.
10. DALDRUP-LINK HE, RYDLAND J, HELBICH TH, et all. Quantification of Breast Tumor Microvascular Permeability with Feruglose-enhanced MR Imaging: Initial Phase II Multicenter Trial1. *Radiology* 2003;229:885-92.
11. TEIFKE A, HLAWATSCH A, BEIER T, et all. Undetected Malignancies of the Breast: Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging at 1.0 T1. *Radiology* 2002;224:881-8.
12. KAWASHIMA M, TAMAKI Y, NONAKA T, et all. MR Imaging of Mucinous Carcinoma of the Breast. *AJR* 2002;179:179-83.
13. FRANCESCUTTI GE, LONDERO V, BERRA I, et all. Breast MRI of ductal carcinoma in situ: Is there MRI role?. *Radiol Oncol* 2002;36(4):305-12.

ETAPELE PSIHOLOGICE DE ADAPTARE LA DIAGNOSTICUL DE MALIGNITATE. PARTICULARIZARE PE UN GRUP DE 60 DE PACIENȚI CU LEUCEMIE ACUTĂ

ANDRADA PÂRVU, LJUBOMIR PETROV

Catedra Hematologie, U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Aflarea și adaptarea psihologică la diagnosticul de malignitate constituie un proces psihologic complex care presupune parcurgerea a cinci etape. Scopul studiului a fost evidențierea acestor etape la un număr de 60 de pacienți cu leucemie acută prin metoda interviului. De asemenea, am cercetat factorii care facilitează surmontarea unor etape de coping ineficient, respectiv elementele care determină dezvoltarea unor mecanisme de coping eficient din partea pacienților. În concluzie, majoritatea pacienților cu leucemie acută intervievați au parcurs etapele de adaptare la cancer: 66% etapa negării, 12% etapa furiei, 62% etapa depresiei, 60% etapa acordului și în cele din urmă 97% au acceptat diagnosticul.

Cunoașterea acestor etape de adaptare psihologică la diagnosticul de malignitate este importantă pentru medicii curanți, deoarece îmbunătățește atât nivelul de empatie al acestora față de bolnavi, cât și comunicarea medic-pacient.

Cuvinte cheie: adaptare psihologică, leucemie acută.

THE PHASES OF PSYCHOLOGIC ADAPTATION TO THE DIAGNOSIS OF MALIGNITY

Summary

The psychooncology defines coping as a sum of behaviour and cognitive activities, which appeared as a response to an overwhelming event of life, with the purpose of overcoming it. The most appreciated and used model of coping with cancer implies five phases all the patients make and was described by Elisabeth Kubler Ross. The five phases are: **denial** (of the diagnosis, the unfavorable prognosis, death scale and emotional reactions caused by the disease), **anger** (against the medical staff or family), by which the patient draws the attention towards himself, **agreement** with the Divinity, **depression** (reactive, secondary to the disease or prior to death) and **acceptance** of the diagnosis and prognosis.

The purpose of this study was to evidentiate these phases on 60 patients suffering from acute leukemia, using a set of interview-questions.

Results: 66% of the patients went through a period of denial, the 42% left didn't go through this process due to different factors (critical symptomatology, confirmed diagnosis by different doctors, they had been cured of other serious diseases or the rapidly applied treatment confirmed the disease). 12% of the patients admit going through the phase of anger, 60 % admit the phase of agreement with the divinity, wishing to prolongue their life for reasons mostly connected with their families. 97% of the patients accepted the diagnosis of acute leukemia, others instantly and some others needed a few hours, days or weeks of interior dialogue.

The knowledge of the coping phases by the medical staff is important for an adequate behaviour with patients.

Key words: psychological adjustment, acute leukemia.

Introducere (ipoteza și scop)

Adaptarea la cancer este un proces dinamic, acesta presupunând în primul rând depășirea șocului inițial reprezentat de aflarea diagnosticului, apoi dezvoltarea unor reacții de coping vis a vis de diagnosticul de malignitate și tratament (cu tot ce implică acesta, spitalizare îndelungată, izolare, efecte adverse).

Copingul reprezintă o sumă de comportamente și activități cognitive, un răspuns la un eveniment covârșitor al vieții, cu scopul de a-l surmonta. Aceste „comportamente de răspuns” dezvoltate de pacient după aflarea diagnosticului sunt o modalitate subconștientă de luptă pe plan psihologic. Copingul dezvoltat de pacient are scopul de a-l readuce înapoi în mijlocul tiparului de viață dinaintea apariției bolii ^{1,2,3}.

Din punct de vedere al eficienței cu care sunt înlăturate consecințele negative din viața persoanei respective, copingul poate fi funcțional (eficient) sau disfuncțional (ineficient) ^{1,4}.

Unul dintre cele mai complete modele de coping la cancer ⁵ este cel elaborat de Elisabeth Kubler Ross, doctor în psihiatrie ⁶, care a descris cinci etape de adaptare la diagnosticul neoplazic, etape unanim acceptate în psihooncologie. Etapele descrise inițial ca fiind parcurse de pacienții neoplazici în stadiu terminal ^{5,7}, au fost extrapolate ulterior asupra pacienților cărora li s-a diagnosticat recent boala și care parcurg mecanismele de adaptare. În funcție de caracteristicile individuale, unele etape pot fi mai evidente sau mai estompate sau pot fi parcurse de către pacienți într-o perioadă mai lungă sau mai scurtă de timp.

Cele cinci etape sunt: **negarea** (diagnosticului, prognosticului infaust, reacțiilor emoționale declanșate de boală), **furia** (îndreptată împotriva personalului medical sau a familiei) prin care pacientul atrage atenția asupra sa, **învoiala sau acordul** cu Divinitatea, **depresia** (reactivă, secundară bolii de bază sau premergătoare morții) și **acceptarea** diagnosticului sau a prognosticului.

Scopul lucrării este de a evidenția aceste etape de coping la pacienții cu leucemie acută, una dintre cele mai grave malignități hematologice, care necesită cele mai agresive scheme de tratament citostatic și produce un impact psihologic devastator asupra pacienților. Pe de altă parte, am studiat care sunt factorii care determină parcurgerea mai rapidă sau omiterea unor etape de coping maladaptativ, respectiv care sunt factorii care pot influența acceptarea cât mai rapidă a diagnosticului de leucemie acută.

Material și metode

Am studiat etapele de adaptare psihologică la diagnosticul de leucemie acută utilizând metoda interviului, conform unei grile de interviu dinainte concepută. Scopul

interviurilor a constat și în sondarea trăirilor sufletești și analizarea reacțiilor emoționale ale pacienților în momentul parcurgerii etapelor. Am efectuat 60 de interviuri (cu durată între 40 și 90 de minute) cu pacienți aflați în diferite stadii ale bolii sau tratamentului, dar care au trecut prin cel puțin o cură polichimioterapică. De asemenea, am interviuat și pacienți „veterani” (pacienți aflați în remisiune sau suferind o recidivă ^{8,9}), aceștia reprezentând cea mai valoroasă sursă de informații.

Am efectuat interviurile față în față cu pacientul, în cabinetul de consiliere sau în salon, absența altor persoane în timpul interviului fiind foarte importantă pentru a asigura deschiderea și sinceritatea bolnavului ¹⁰. În timpul interviurilor și după acestea au fost notate atât răspunsurile bolnavilor, cât și reacțiile nonverbale ale acestora care au adus informații importante cu privire la trăirile sufletești și emoțiile dezvoltate de pacienți în timpul interviului ^{11,12}.

Rezultatele au fost prelucrate cu ajutorul programului statistic SPSS.

Interviurile au început cu informarea pacientului cu privire la scopul studiului, confidențialitatea datelor și consimțământul pacientului.

Rezultate și discuții

Majoritatea pacienților au parcurs etapele de adaptare psihologică la diagnosticul de malignitate (tabelul nr. 1).

66% dintre pacienți au recunoscut că au trecut printr-o perioadă de negare (a diagnosticului, prognosticului sau a recăderii), iar 33% au infirmat faptul că au parcurs o astfel de perioadă (posibil ca unii să fi trecut prin această perioadă de care nu-și amintesc sau nu au conștientizat negarea). Bolnavii își argumentează negarea prin faptul că nu au antecedente heredo-colaterale sau antecedente personale patologice neoplazice. Pacienții care nu au parcurs perioada de negare au avut diverse argumente pentru acest fapt: gravitatea simptomelor, parcurgerea mai multor etape de diagnostic în diverse servicii medicale, fapt care i-a făcut să își dorească să afle cât mai repede diagnosticul, oricare ar fi acesta.

A doua etapă de adaptare psihologică la diagnostic este furia, 12% dintre bolnavi recunoscând manifestări de furie în comportamentul lor. Au existat pacienți care au folosit termenul de „revoltă”, pe care o simțeau pentru că a apărut boala. Alții simțeau că sunt mai irascibili față de familie care se comporta frumos, îi vizita și le satisfăcea toate dorințele. Cei patru bolnavi care au aflat diagnosticul din biletele de trimitere pentru montarea cateterului sau din cele de ieșire au fost și ei furioși, revoltați, cauza fiind modalitatea de aflare a diagnosticului. Furia a mai fost recunoscută și de către o pacientă care a suferit cu un an

Tabelul 1. Parcurgerea etapelor de adaptare la diagnosticul de leucemie acută.

	Etapa negării	Etapa furiei	Etapa depresiei	Etapa acordului	Etapa acceptării
Parcurgerea etapei	66% (40)	12% (7)	62% (37)	60% (36)	97% (58)
Lipsa etapei	33% (20)	38% (23)	38% (23)	40% (24)	3% (2)

înaintea apariției leucemiei un neoplasm de col uterin tratat și prin radioterapie, ea incriminând radioterapia pentru apariția leucemiei și dezvoltând o reacție de furie mai mult „împotriva soartei în general decât a celor care au luat decizia terapeutică de radioterapie”.

Parcursul celei de-a treia etape, etapa „învoielii”, a fost cel mai dificil de surprins în interviu, deoarece pacienții destăinuie cu dificultate unei persoane străine un lucru atât de intim, cum este o promisiune făcută Ființei supreme. 60% dintre pacienți au făcut referire la acorduri încheiate cu Divinitatea, cele mai multe se referă la dorința ca Dumnezeu să le mai dăruiască câțiva ani pentru a atinge scopuri legate de familie. Au existat și pacienți care au avut dorințe legate de realizări personale, să-și încheie studiile, să călătorească (unele călătorii reprezentând pelerinaje în locuri sfinte).

Depresia a fost parcursă de 60% dintre pacienți. Factorii care i-au ajutat pe bolnavi să surmonteze această perioadă de coping maladaptativ sunt: familia, în special partenerul de viață, dar și părinții sau copiii, discuția cu psihologul sau participarea la grupul de suport (unde au cunoscut pacienți „veterani” care au parcurs aceleași perioade ca și ei), ameliorarea simptomatologiei, intrarea în remisiune completă.

Pentru a explora cea de-a cincea etapă, acceptarea, am utilizat și metoda scării pentru cuantificarea gradului de acceptare a diagnosticului (am utilizat o scală vizuală de la 1 la 10 în care 1 reprezintă neacceptarea, iar 10 acceptarea totală a diagnosticului). Ulterior am studiat care a fost intervalul de timp necesar de la stabilirea diagnosticului până la acceptarea acestuia. Dintre pacienții intervievați, 58 (96,6%) au intrat în etapa de acceptare. Cei 2 pacienți care nu au acceptat diagnosticul sunt: o pacientă aflată la patru luni de la stabilirea diagnosticului, refractară la tratament, cu prognostic rezervat, pacienta fiind blocată în etapa depresiei; al doilea pacient care nu a intrat în etapa de acceptare a situației este un pacient care împreună cu soția sa au dezvoltat un mecanism de coping maladaptativ, blocându-se în etapa furiei.

Perioada de timp de la aflarea până la acceptarea diagnosticului a variat. Cei mai mulți pacienți (21) au declarat faptul că au acceptat diagnosticul de leucemie acută în câteva zile. Au existat 10 pacienți care au acceptat instantaneu. Aceștia și-au motivat acceptarea rapidă prin faptul că se ridicase dinainte suspiciunea unei boli maligne sau prin faptul că se simțeau foarte rău, acest lucru fiind o dovadă a unui diagnostic malign. Detaliile cu privire la numărul de pacienți și perioada de timp în care consideră că au acceptat diagnosticul sunt prezentate în figura nr. 1.

Acceptarea diagnosticului a fost determinată de mulți factori, faptul că s-a început tratamentul, că pacienții intervievați au văzut pacienți cu diferite boli care vin de mai mulți ani la tratament și au evoluat pozitiv. Au acceptat de asemenea repede diagnosticul (ore, zile), fără a mai parcurge alte etape, 4 pacienți care au suferit în antecedente alte boli

grave care au fost tratate cu succes, 2 pacienți care au aflat diagnosticul de pe biletul de trimitere pentru montarea unui cateter venos central, aceștia acceptându-și boala văzând că se începe tratamentul propriu-zis, respectiv 2 pacienți care au aflat diagnosticul de pe biletul de ieșire din spital la externare, după ce li se efectuase prima cură și trecuseră și prin perioada de aplazie, erau într-o situație în care nu mai puteau nega diagnosticul, din moment ce au fost și tratați și nici gravitatea bolii, judecând după complexitatea tratamentului și a complicațiilor acestora.

În ceea ce privește gradul în care au acceptat diagnosticul, cei mai mulți pacienți (20) s-au situat pe scală la cifra 10. Majoritatea pacienților (78%) s-au adaptat într-o mare măsură, ei situându-se pe scală între 8 și 10. Cel mai scăzut nivel al adaptării a fost de 5 (2 pacienți). Mai multe detalii cu privire la această scalare sunt prezentate în figura nr.2.

Concluzii

Etapele de adaptare psihologică s-au observat în cazul majorității pacienților cu leucemie acută. Un număr semnificativ de pacienți au parcurs etape de coping maladaptativ (12% furie, 62 % depresie, 2% neacceptarea diagnosticului), aceștia reprezentând pacienți cărora trebuie să li se acorde o atenție deosebită și suport psihologic pentru a surmonta aceste etape. Majoritatea pacienților (97%) au acceptat în cele din urmă diagnosticul.

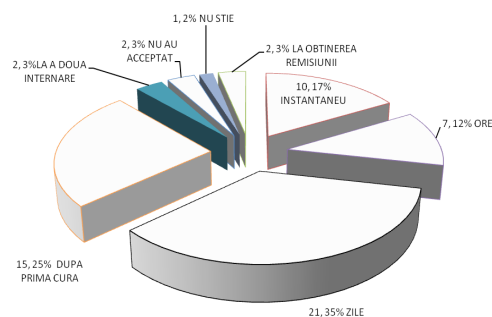


Fig. 1. Timpul de la aflarea diagnosticului până la acceptarea acestuia.

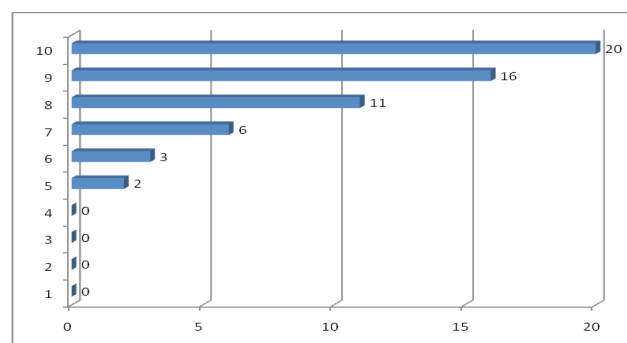


Fig.2. Scalarea gradului de acceptare a diagnosticului de leucemie acută.

Bibliografie

1. SPENCER SM, CARVER CS, PRICE AA. Psychological and Social Factors in Adaptation. In: **Jimmie C. Holland, editor.** *Psycho-oncology*. New York: Oxford University Press; 1998, 211-219.
2. FOLKMAN S, LAZARUS RS. If it changes, it must be a process; study of emotion and coping, during three stage of college examination. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1985;48:150-170.
3. BĂBAN A. *Stress și personalitate*. Cluj-Napoca: Presa Universitară Clujeană; 1998.
4. HOLLAND JC, LEWIS S. Coping. In: *The Human Side of Cancer*. 1st ed. New York: Harper Collins Publishers Inc; 2000, 68/90.
5. KUBLER ROSS E. *On death and Dying*. New York: Touchstone: Simon & Scuster Inc.; 1997, 8-90.
6. NEWMAN L. Elisabeth Kubler Ross. *Brit.Med.J* (serial on the Internet). 2004.09.11(cited 2008.03.30);329(7466):(about 4 screens). Disponibil la: [http://en.Wikipedia.org/wiki/Elisabeth Kubler Ross](http://en.Wikipedia.org/wiki/Elisabeth_Kubler_Ross).
7. SKOLKA E. Aspecte esențiale ale asistenței psihologice a persoanei aflate în fază terminal și a celor care se implică în îngrijirea acesteia. In: Skolka E, editor. *Aspecte ale asistenței bolnavului aflat în stadiu terminal*. Posibilități, limite și dileme fundamentale. Cluj-Napoca: Casa Cărții de Știință; 2004, 187-203.
8. KORNBLITH AB. Psychological Adaptation of Cancer Survivors. In: **Jimmie C. Holland, editor.** *Psycho-oncology*. New York: Oxford University Press; 1998, 223-254.
9. HOLLAND JC, LEWIS S. I'm a survivor-now what?. In: *The human side of cancer*. 1st ed. New York: Harper Collins Publishers Inc; 2000, 190-220.
10. TUDOSE F. Aspecte ale comunicării cu pacientul. In: Florin Tudose, editor. *Orizonturile psihologiei medicale*. București: Infomedica; 2003, 177-226.
11. PETRESCU C, MOȘOIU D. Comunicarea cu pacienții incurabili. *Oncolog- Hematolog.ro*. 2007.1:38-40.
12. PEASE A. *Limbajul trupului*, Ed. Polimark, București, 1993, 47-144.

STUDIU IN VITRO AL HEMANGIOAMELOR CUTANATE ALE COPILARIEI

REMUS N. VEZAN¹, IOAN PĂRĂIAN¹, ZACHARIAS ZACHARIOU²

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

²Departamentul de Chirurgie Pediatrică, Inselspital, Berna, Elveția

Rezumat

Hemangioamele cutanate din perioada neonatală și copilărie reprezintă cele mai frecvente tumori benigne ale copiilor și descriu în evoluția lor trei faze, proliferare, involuție timpurie (2-5 ani), involuție târzie. Ne-am propus să identificăm formațiuni tumorale în diferite stadii de evoluție (proliferare, involuție), să obținem fragmente tumorale prin biopsiere sau excizie și să cultivăm aceste fragmente tumorale pe medii de cultură in vitro după un model nou. Țesuturile cultivate au fost urmărite pe o perioadă de 20 de zile. Hemangioamele aflate în faza proliferativă au realizat o dezvoltare accentuată și continuă în mediul de cultură, pe când hemangioamele aflate clinic în faza involutivă au realizat o creștere întârziată, lentă sau absență in vitro în mediul nostru de cultură. Formațiunile diagnosticate morfologic ca malformații arterio-venoase nu s-au dezvoltat pe mediul de cultură utilizat de noi. Țesuturile recoltate din hemangioame cutanate proliferative au avut o creștere in vitro accentuată, formând o rețea celulară densă, și au prezentat tendință de organizare sub formă de vase sangvine. Hemangioamele cultivate in vitro reprezintă un mijloc bun de studiu a mecanismelor celulare și moleculare a hemangioamelor, dar și a angiogenezei.

Cuvinte cheie: hemangiom, in vitro, cultură, chirurgie.

IN VITRO STUDY OF CUTANEOUS HEMANGIOMA IN INFANTS

Summary

Hemangiomas are the most common tumor of infancy and are characterized by a initial rapid growth followed by a slow involution. We report a novel human in vitro model for hemangioma tissues. Our aim is to obtain small fragments of hemangioma tissue and to use it in our culture sistem. The hemangioma fragments were followed for 20 days and any changes and cells growth was noted. Correlations between clinical aspect and in vitro behaviour of hemangiomas were made. Fragments obtained from all three phases of hemangioma clinical stage were cultured successfully. Proliferative samples showed a rapid growth of new cells, and involuting phase samples developed a slow and late growth, or no growth was noticed. This in vitro culture sistem offers an oportunitate for studying the biochemical and molecular basis of hemangiomas, a good way to study the angiogenesis, and also help to elucidate the mechanisms of action of existing therapies and to identify novel treatments for hemangiomas.

Key words: Hemangioma, in vitro, culture, surgery.

Introducere

Hemangioamele reprezintă cele mai frecvente tumori vasculare în perioada neonatală și copilărie. Aceste tumori apar de obicei în prima săptămână de viață și au o localizare diversă, 60% la cap și gât, trunchi 25% și 15 % la nivelul membrelor.

În perioada 3-9 luni are loc o proliferare rapidă cu o stabilitate variabilă, urmată de o perioadă de regresie lentă, perioada involutivă 18 luni-10 ani. Clinic, hemangioamele sunt mai frecvente la sexul feminin cu un raport F:B de 3:1 și se manifestă de la început ca mase tumorale intradermice de culoare violacee, ce deformează tegumentul, mase

tumorale la suprafața tegumentului de culoare roșie și aspect de zmeură, pată de culoare violetă, etc.

Hemangioamele sunt adesea însoțite de leziuni asociate, incluzând leziuni ale sistemului cardio vascular și sistemului nervos, dar și anomalii digestive sau urogenitale.

Histologic, în faza proliferativă, un hemangiom conține celule endoteliale hiperplastice proliferative, formând o masă sincițială cu un turn-over crescut, și un număr crescut de mastocite. În faza involutivă se acțuiesc depozite perivascularare de țesut fibroblastic. Majoritatea hemangioamelor sunt recunoscute clinic și nu necesită investigații suplimentare pentru precizarea diagnosticului. Investigațiile imagistice sunt necesare la hemangioamele profunde, mai ales cele acoperite de tegument normal, și în cazurile de hemangioame masive cu invadare în țesuturile profunde, de hemangioame masive care compromit funcțiile vitale sau afectează vederea și de hemangioame care sau produc coagulopatie trombocitopenică (sdr. Kasabach-Merritt). Ecografia realizată în faza proliferativă evidențiază o masă tumorală cu o ecogenitate crescută. Leziunea are o densitate crescută vasculară (mai mult de 5 vase/cm², la eco doppler mai mult de 2kHz) și o rezistență scăzută. Tipic lezional este absența șunturilor arterivenoase. În timpul fazei de involuție, leziunea scade în volum și are loc de asemenea o scădere a numărului de vase, persistând totuși deseori un flux sistolic crescut în vasele restante. La exminarea CT, hemangioamele proliferative apar ca mase omogene intense, cu o organizație lobulară. Hemangioamele involutive apar ca mase heterogene, cu metaplasie de țesut fibro-grăsos.

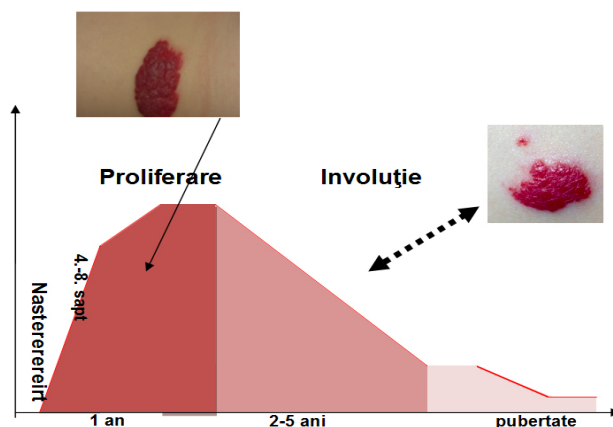
Majoritatea hemangioamelor nu necesită tratament, datorită cursului lor firesc de regresie spontană. Aproximativ 10-20% dintre ele necesită un tratament, în special cele care pun în pericol funcțiile vitale, cele care persistă și au o ulcerare îndelungată, cele de la nivel facial cu o creștere rapidă, cele ce deformează regiuni sau induc sechele cosmetice sau cele ce induc trombopenie. Deosebirea între un hemangiom cu evoluție benignă și unul care va prolifera accelerat și va fi acompaniat de complicații nu este ușor de făcut. Tratamentul trebuie adaptat atât fiecărui pacient în parte, cât și fiecărei formațiuni tumorale vasculare în parte, în cazul în care pacientul prezintă mai multe hemangioame cutanate. Predictibilitatea evoluției unui hemangiom poate fi făcută urmărind mai mulți factori, printre care aspectul,

culoarea, profunzimea, localizarea, comportamentul pe termen scurt etc., dar complicațiile nu sunt de puține ori o surpriză.

Ipoteza de lucru și scopul lucrării

Hemangioamele cutanate, din perioada neonatală și copilărie, descriu în evoluția lor trei faze: proliferare, involuție timpurie (2-5 ani), involuție târzie.

Prin acest studiu ne-am propus să identificăm formațiuni tumorale în diferite stadii de evoluție (proliferare, involuție), să obținem fragmente tumorale prin biopsiere sau excizie și să cultivăm aceste fragmente tumorale pe un mediu de cultură in vitro după un model nou.



Astfel putem realiza un studiu amănunțit al comportamentului hemangioamelor, al modului de creștere in vitro și putem face corelații între fazele clinice și gradul de creștere pe mediul de cultură.

Materiale și metode

Din rândul pacienților care au fost internați și tratați pentru hemangioame cutanate în cadrul Departamentului de Chirurgie Pediatrică al Inselspital Berna și care au necesitat excizie chirurgicală pentru formațiunea cutanată, din fragmentul excizat am prelevat fragmente tumorale pentru a le utiliza în studiul nostru.

În cazul tuturor pacienților, pentru prelevarea de fragmente tumorale din piesa excizată, am obținut acordul scris al aparținătorilor.

După excizia chirurgicală a formațiunii tumorale, în

Materiale necesare

- Masa de lucru cu aer steril filtrate recirculat
- Incubator cu 3% CO₂/97% AER LA 37°C
- Cântar electronic
- Microscop cu ocular marire 2,5x, 10x, 32x
- Filtru 0,22 μ
- Pipete 1-10 μl, 10-100 μl, 100-1000 μl, 5 ml
- Eprubete, palete medii de cultură
- Camera foto digitală

Substanțe necesare

- Medium 131
- Acid amino caproic
- Glutamina
- Pen/Strep-penicilina +streptomicina
- Fibrinogen
- Trombina umană

cadru steril, am prelevat fragmente de aproximativ 1 mm³, care le-am utilizat în studiul nostru. Din fiecare formațiune tumorală excizată am prelevat 2 fragmente pentru a fi cultivate, din zone diferite ale formațiunii tumorale. Fragmentele cultivate au fost urmărite zilnic și notate toate schimbările care au apărut în decursul acestei perioade.

Metoda de preparare a mediului de cultură

SOLUȚIA A - se prepară prin adăugarea acid amino caproic la 20 ml MCDB Medium 131 și se filtrează prin filtrul de 0,22 μ.

SOLUȚIA B - se obține prin adăugarea de Glutamină și Pen/Strep 10000U/10m.

SOLUȚIA C - "Fibrinogen gel"

La 2 ml soluție B se adaugă :

- Fibrinogen
- Trombina umană

Se iau 0,7 ml substanța C și se pun în paleta de mediu de cultură.

Timpul de solidificare a gelului este de aproximativ 6-7 minute.

Se așează piesa de biopsie pe suprafața gelului și se acoperă cu 0,7 ml soluție C.

După încă 6-7 minute se acoperă gelul format cu 1 ml soluție B.

Cultura de celule

De la fiecare pacient am recoltat 2 fragmente de țesut tumoral/leziune tumorală, de aproximativ 1mm³. Fragmentele de țesut au fost cultivate pe mediul de cultură după procedeul mai sus menționat.

Incubarea s-a realizat într-un incubator cu 97% aer și 3% CO₂ steril, timp de 20 de zile. Mediul de cultură primar (soluția B) a fost înlocuit la două zile, pe tot parcursul evoluției.

Documentația și fotografiile s-au realizat zilnic.

Rezultate

Prin acest studiu ne-am propus să realizăm corelații între aspectul și evoluția clinică a hemangioamelor cutanate la copil și comportamentul lor in vitro.

Astfel am luat în considerare toți pacienții care au necesitat excizie chirurgicală ca și tratament pentru hemangioamele cutanate, pacienți diagnosticați și tratați în cadrul Departamentului de Chirurgie Pediatrică al Spitalului Universitar Berna. Am consemnat stadiul evolutiv al hemangiomului și apoi din piesa excizată am prelevat fragmente care au fost cultivate pe mediul de cultură. Fragmentele tumorale au fost incubate la 37 grade în incubatorul cu 97% aer steril și 3% CO₂, iar mediul de cultură primar a fost schimbat la două zile. Am obținut rezultate de la 16 pacienți. În cazul pacienților cu hemangiom cutanat caracterizat clinic ca fiind în faza de proliferare, având o creștere marcată în perioada premergătoare exciziei chirurgicale, am constatat că fragmentul recoltat și cultivat in vitro a avut o dezvoltare accentuată, cu proliferare rapidă

de celule peritumorale în mediul de cultură și realizarea unei rețele celulare evidente. La tumorile documentate ca fiind în faza proliferativă, proliferarea celulară s-a observat în medie începând cu ziua a doua de incubație, și a continuat prin realizarea unei rețele celulare peritumorale, până la scoaterea din urmărire.

În cazul tumorilor caracterizate clinic ca fiind în stadiul involutiv sau staționar, care nu au manifestat schimbări în aspect sau dimensiune, sau care au avut o regresie lentă în perioada premergătoare exciziei chirurgicale, am observat o dezvoltare scăzută și întârziată a celulelor pe mediul de cultură. În unele cazuri creșterea celulară a apărut după 4-5 zile de incubație, iar în alte cazuri nu a avut loc creșterea celulară.

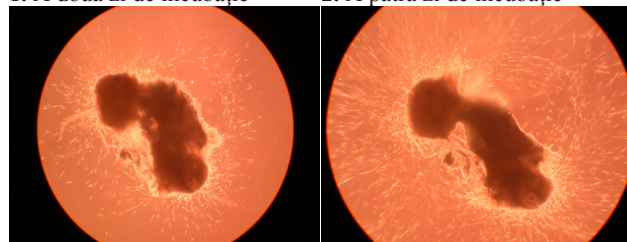
În cazul unui pacient cu formațiune tumorală vasculară, caracterizată clinic ca și hemangiom, dar cu rezultat morfopatologic de malformație arterio-venoasă, nu s-a obținut creștere in vitro de celule.

Hemangioame în faza proliferativă

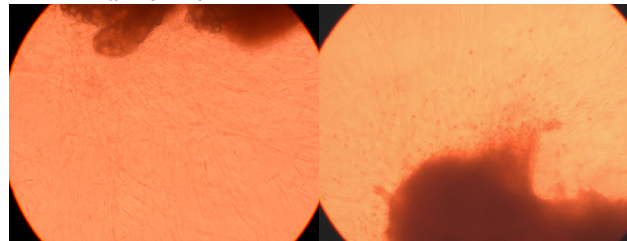
Mărire x 2.5

1. A doua zi de incubație

2. A patra zi de incubație



Mărire x 10



Se observă o dezvoltare celulară accentuată în mediul de cultură peritumoral.

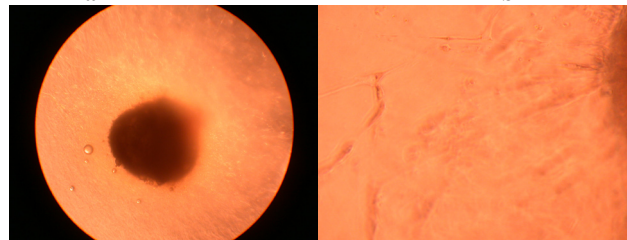
Hemangioame în faza involutivă

Mărire x 2,5

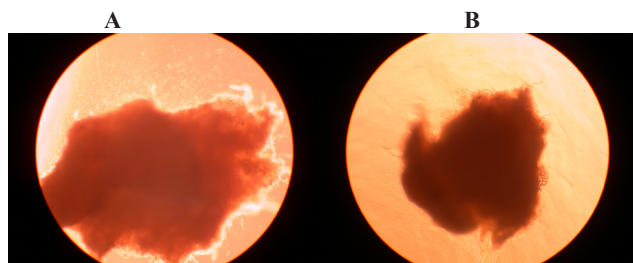
x 32

a

b



a,b - Se observă o dezvoltare a unui număr redus de celule în mediul de cultură peritumoral.

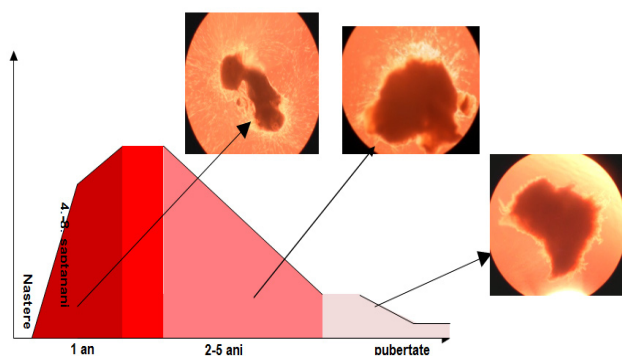


A,B - Nu se observă creștere celulară în mediul de cultură peritumoral.

Discuții

Prin acest studiu am demonstrat că se poate face o corelație între diagnosticul clinic al hemangioamelor cutanate și dezvoltarea celulelor vasculare in vitro pe mediul de cultură. Există foarte puține modele de studiu in vitro al hemangioamelor descrise până la ora actuală în literatură, fiecare având anumite deficiențe. Pe mediul nostru de cultură am reușit să cultivăm cu succes hemangioame aflate în toate stadiile de evoluție clinică. Hemangioamele aflate în faza proliferativă au realizat o dezvoltare accentuată și continuă în mediul de cultură, pe când hemangioamele aflate clinic în faza involutivă au realizat o creștere întârziată, lentă sau absentă in vitro în mediul nostru de cultură. Hemangioamele proliferative au început dezvoltarea pe mediul de cultură începând cu ziua a doua de incubație, iar cele în faza involutivă au prezentat primele celule în mediu de cultură după aproximativ 4-5 zile.

Formațiunile diagnosticate morfologic ca malformații arterio-venoase nu s-au dezvoltat pe mediul de cultură utilizat de noi.



Prin acest studiu am reușit să demonstrăm că țesuturile tumorilor vasculare de tip hemangiom pot fi cultivate in vitro pe medii de cultură specifice, iar creșterea celulară este relaționată direct de stadiul evolutiv în care se află hemangiomul în momentul recoltării. În continuare ne propunem să supunem unor acțiuni externe aceste rețele celulare, factori fizici (krioterapie, laser) sau chimici (seroizi, chimioterapice) și să studiem comportamentul hemangioamelor sub influența acestor factori. De

asemenea, prin susținerea dezvoltării celulare și aplicarea anumitor agenți angiogenetici, putem realiza un studiu asupra angiogenezei. Hemangioamele oferă un model unic de studiu al angiogenezei, fiind tumori primare vasculare în care angiogeneza este inițial excesivă, urmată de inhibiție și regresie a vaselor sangvine noi formate.

Tratamentul în cazul hemangioamelor cutanate ale copilului rămâne un subiect deschis, iar cercetările în acest domeniu pot aduce în continuare multe beneficii pacienților.

Concluzii

Hemangioamele cutanate ale copilăriei, prin evoluția lor de multe ori imprevizibilă, rămân un subiect actual. Hemangioamele pot fi cultivate in vitro pe medii de cultură specifice, iar dezvoltarea lor în mediul de cultură este corelată direct cu stadiul clinic în care se află. Acest model de studiu in vitro oferă o oportunitate deosebită de studiu a mecanismelor celulare și moleculare ale hemangioamelor. De asemenea poate fi foarte util în elucidarea mecanismelor de acțiune ale terapiilor actuale practicate în managementul hemangioamelor cutanate, prin urmărirea efectului direct al anumiților factori terapeutici asupra celulelor endoteliale. Cultura in vitro a hemangioamelor oferă o oportunitate deosebită de studiu a angiogenezei.

Bibliografie

1. ENJOLRAS O, MULLIKEN JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997, 13, 375-422.
2. FRIEDEN IJ, GARZON M, ENJOLRAS O. Vascular tumors and vascular malformations: does overlap occur? In: Program and abstracts of the 12th International Workshop on Vascular Anomalies, Berlin, Germany, 1998, 27-28.
3. TAKAHASHI K, MULLIKEN JB, KOZAKEWICH HPW, Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994, 93, 2357-2364.
4. OPITZ JM, GILBERT EF. CNS anomalies and the midline as a «developmental field.» *Am J Med Genet* 1982, 12, 443-455
5. KAISERLING E «Immunohistochemical identification of lymph vessels with D2-40 in diagnostic pathology» *Der Pathol* 2004, 25, 362-374
6. MARKS A, SUTHERLAND DR, BAILEY D, Characterization and distribution of an oncofetal antigen (M2A antigen) expressed on testicular germ cell tumours, *Br J Cancer* 1999, 80, 569-578
7. PASCUAL-CASTROVIEJO I, VIANO J, MORENO F, Hemangiomas of the head, neck and chest with associated vascular brain anomalies: a complex neurocutaneous syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996, 17, 461-471
8. BURTON BK, SCHULZ CJ, ANGLE B, BURD LI. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn* 1995, 15, 209-214.
9. FINN MC, GLOWACKI J, MULLIKEN JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983, 18, 894-900.
10. AMIR J, METZKER A, KRIKLER R, REISNER SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 1986, 3, 331-332.

EVALUAREA UNOR FACTORI CE ȚIN DE METASTAZĂ ÎN SARCOAMELE DE ȚESUTURI MOI CU DISEMINĂRI PULMONARE

MILENA MAN¹, PETRU ILIEȘ², DANA ALEXANDRESCU³,
MONICA POP¹, RUXANDRA RÂJNOVEANU¹, MONICA GORON⁴,
CRISTIAN POP¹, ELENA BARBU⁵

¹UMF Iuliu Hațieganu Cluj

²Policlinica Hiperdia

³UMF Brașov

⁴Spitalul de Pneumologie Baia Mare

⁵Spitalul de Pneumologie Brașov

Dana Alexandrescu <adanaso1970@yahoo.com> Man Milena <manmilenaadina@yahoo.com>

Rezumat

Sarcoamele țesuturilor moi se referă la tumorile țesutului conjunctiv extrascheletal. Acestea includ tumori ale organelor de locomoție și o largă varietate de structuri de susținere. Tumorile maligne de țesuturi moi cuprind: histiocitomul, liposarcomul, leiomiosarcomul, rabdomiosarcomul, hemangiosarcoamele, sarcoame sinoviale sau alte tumori ca: sarcom alveolar, sarcom Ewing extrascheletal.

Factorii de prognostic clasici utilizați în evaluarea tumorilor musculoscheletice sunt legați de cele mai multe ori de localizarea tumorii primare, dimensiunea, gradul tumoral, prezența bolii recurente, precum și a marginilor de rezecție pozitive. Se pare că unii factori, care țin de metastază în sarcoamele de țesuturi moi cu diseminări pulmonare, ca prezența metastazelor uni-/bilaterale, timpul de apariție al metastazelor pulmonare par să aibă un impact asupra supraviețuirii față de factorii clasici de prognostic.

Cuvinte cheie: sarcom, metastază, factori de prognostic, rată de supraviețuire.

EVALUTION OF METASTASE-RELATED FACTORS IN PULMONARY DISEMINATED SOFT TISSUE SARCOMA

Summary

Soft tissue sarcoma are tumours of extrabone joint tissue. These are tumours of locomotion structure and of support structures. Malignant soft tissue tumours are: hystiocitoma, lyposarcoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, hemangiosarcoma, synovial sarcoma or another tumours like alveolar sarcoma, extrabone Ewing sarcoma.

Classical prognostic factors used to evaluate muscle-bone tumours are conected to the site of initial tumour, size, stadialization, recurrent disease and resection edge. It appears that some factors which are pulmonary disseminated soft tissue sarcoma metastase-related like uni-/bilateral metastases presence, time of birth of pulmonary metastases are of great impact on survival rate towards classical prognostic factors.

Key words: sarcoma, metastasy, prognostic factors, survival rate.

Ipoteza de lucru

Am analizat principalii factori de prognostic clinici și de laborator ce pot îmbunătăți înțelegerea patogeneiei

tumorilor musculoscheletice. Am evaluat validarea unor factori de prognostic noi. Am clasificat pacienții în grupe de risc în funcție de extinderea bolii și am făcut corelații

între diferitele grupe de risc și supraviețuire.

Identificarea unor factori de prognostic nefavorabil (validați) la momentul diagnosticului și aplicarea unor tratamente diferențiate, adaptate clasei de risc ar putea permite o rată crescută de curabilitate, o creștere semnificativă a calității vieții și o descreștere a incidenței efectelor adverse tardive.

Metodă

Am făcut un studiu retrospectiv pe 23 pacienți cu sarcom de țesuturi moi. Pacienții prezentau la intrarea în studiu metastaze pleuropulmonare.

Diagnosticul de metastază pulmonară s-a stabilit după următoarele **criterii de includere**: pleurezie cu citologie pozitivă, pleurezie exudativă fără altă explicație, nodul pulmonar solitar sau noduli pulmonari multipli evidențiați imagistic.

Criterii de excludere: pacienți care nu aveau confirmare histopatologică, pacienți cu sarcom Kaposi la pacienții cu HIV/SIDA, pacienți care nu prezentau metastaze pulmonare detectabile, chiar dacă prezentau simptome respiratorii, pacienți la care nu am avut urmărire.

Examenul histopatologic a fost pus înainte de intrarea în studiu și a constituit criteriu de includere. Pentru identificarea sarcoamelor s-au folosit și metode imunohistochimice.

Toți pacienții au primit chimioterapie în scheme diferite, adaptate individual, în funcție de tipul histologic și de toleranță: (vincristine, dactinomycină, ciclofosfamide). Răspunsul la tratamentul chimioterapic a fost evaluat astfel: răspuns complet (dispariția tumorii și leziunilor metastatice confirmată clinic și radiologic); răspuns parțial bun, cu regresia tumorală 2/3; răspuns prost (poor), definit ca o regresie mai mare de 1/3, dar mai mică de 2/3; fără răspuns la o regresie mai mică de 1/3. Am făcut analiză statistică urmărind următoarele variabile **ce țin de metastaze** (localizarea metastazelor, numărul de localizări metastatice, tipul de metastaze pulmonare - microopacități, macro-opacități, nodul unic, limfangită, pleurezie). Am încercat să validăm **factori de prognostic noi**, propuși recent, ca timpul de apariție al metastazelor.

Rezultate

Diseminarea tumorilor primare reprezintă un factor de prognostic general nefavorabil. **Tipul de metastaze pulmonare** nu influențează supraviețuirea la metastaze: $p=0,281$.

Prezența metastazelor uni-/bilaterale poate să influențeze supraviețuirea mai ales prin prisma posibilităților intervenții chirurgicale (metastazectomie). Prin metoda Kaplan-Meier a analizei univariate de supraviețuire am obținut testul Log-Rank semnificativ, $p=0,031$. Metastazele unilaterale (43,48%) și bilaterale (56,52%) influențează supraviețuirea, $p=0,031<0,05$. Alte localizări în sarcoamele

de țesuturi moi (osoase, hepatice, cerebrale) s-au evidențiat la 30% din pacienți. **Numărul de metastaze** pentru lotul nostru nu influențează supraviețuirea: $p=0,991>>0,05$. Prin analiza de supraviețuire univariată, metoda Kaplan-Meier, am determinat că numărul de metastaze nu poate fi considerat ca factor prognostic, obținând prin testul Log-Rank o valoare nesemnificativă, $p=0,85$. Media și mediana timpului de supraviețuire la pacienții cu o singură metastază este 7,18, respectiv, cu mai multe localizări 7,83. **Timpul de apariție al metastazelor pulmonare** influențează supraviețuirea: $p=0,0008<0,05$.

Dacă grupăm pacienții după timpul de apariție, adică primul grup să conțină pacienții cu timpul de apariție 1, 2, 3, iar grupul 2 să conțină pacienții cu timpul 4, obținem, prin analiza multivariată, că pacienții cu timpul 4 au o supraviețuire mai bună decât cei din primul grup, așa cum se observă și din graficul de mai jos ($p=0,00038$).

Rata de supraviețuire la metastaza la 10 luni a fost de 0,95 (95%), la 16 luni a fost de 0,40 (40 %); la 30 luni a fost de 0,18 (18%), iar la 70 luni a fost de 0,009 (0,9 %). Acest lucru se poate observa și din graficul de mai jos (fig.1).

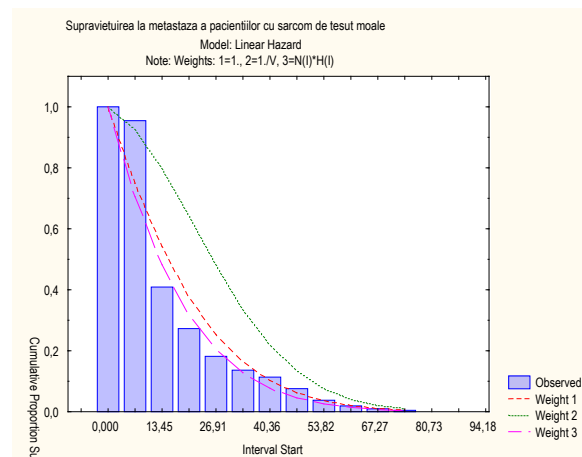


Fig.1. Rata de supraviețuire după apariția metastazelor în sarcoame ale țesuturilor moi.

Rata de supraviețuire la pacienții cu tumora la 2 luni a fost de 0,95 (95%), la 12 luni a fost de 0,09 (9 %); la 19 luni a fost de 0,03 (3 %), iar la 24 luni a fost de 0,014 (1,4 %).

Discuții

Factorii de prognostic clasici utilizați în evaluarea tumorilor musculoscheletice sunt legați de cele mai multe ori de localizarea tumorii primare, dimensiunea, gradul tumoral, prezența bolii recurente, precum și a marginilor de rezecție pozitive. Factorii de prognostic legați de gazdă, ca sexul, vârsta, mediul de proveniență sunt considerați secundari din punct de vedere al importanței și valorii lor prognostice (1,2,3).

O caracteristică a pacienților cu sarcoame de țesuturi

moi este tendința agresivă de invazie a țesuturilor din jur și diseminarea hematogenă precoce, mai ales în plămân. Acestea reprezintă 33% din localizările metastatice (după Chiricuță 52%), urmate de os și ficat (4).

Sarcoamele țesuturilor moi se referă la tumorile țesutului conjunctiv extrascheletal. Acestea includ tumori ale organelor de locomoție și o largă varietate de structuri de susținere. Tumorile maligne de țesuturi moi cuprind: histiocitomul, liposarcomul, leiomiiosarcomul, rabdomiosarcomul, hemangiosarcoamele, sarcoame sinoviale sau alte tumori ca: sarcom alveolar, sarcom Ewing extrascheletal.

Hiroyuky Tuchiya raporta supraviețuire la 2 ani de 33% pentru grupul 1, 31% pentru grupul 2, 32% pentru grupul 3 și 78% pentru grupul 4, considerând că timpul de apariție al metastazelor pulmonare poate reprezenta un nou factor de prognostic în evaluarea pacienților cu boală metastatică pulmonară (4,5,6). Pacienții noștri au fost încadrați în patru grupuri:

- grupul 1, cu metastaze pulmonare la prezentare, fără interval liber;
- grupul 2, cu metastaze pulmonare apărute în timpul chimioterapiei pre-operator;
- grupul 3, cu metastaze pulmonare apărute în timpul chimioterapiei post-operator;
- grupul 4, cu metastaze pulmonare după încheierea tratamentului (7).

Prezența și a **altor metastaze** în afară de cele pulmonare afectează supraviețuirea. Prezența asociată a metastazelor hepatice și a metastazelor osoase este însoțită de o supraviețuire scăzută (8, 9).

Glabbeke asocia prezența metastazelor hepatice ca un factor de prognostic nefavorabil în rândul pacienților cu sarcom de țesut moale (6).

Cotterill raporta la pacienții doar cu metastaze pulmonare un prognostic mai bun decât la cei cu metastaze osoase; supraviețuirea la 5 ani a fost de 29% pentru cei doar cu metastaze pulmonare, 19% pentru cei cu metastaze osoase și 8% pentru cei ce aveau metastaze pulmonare și oasoase ($p < 0,001$) (5).

Ewa Koscielniak, în studiul pe sarcoamele de țesuturi moi, raporta ca factor de prognostic numărul și localizarea metastazelor (un singur organ sau mai multe, asocierea metastazelor osoase sau a măduvei osoase). Într-o analiză univariată nu se consideră factor de prognostic semnificativ decât absența metastazelor cu/fără invazie de măduvă osoasă și vârstă (3).

Un număr de 1, 2 sau 3 noduli pulmonari reprezintă un factor de prognostic favorabil, comparativ cu pacienții ce prezentau mai mult de 4 noduli pulmonari.

În studiul lui Hroyuki se raportau supraviețuiri la 2 ani de 45% pentru grupul 1, 48% pentru grupul 2, 2,33% pentru grupul 3 și 50% pentru grupul 4, iar la 5 ani de 19%, 0%, 10%, respectiv 40% pentru grupul 4 la pacienți cu metastaze pulmonare cu puțini noduli. Pentru metastazele

pulmonare cu noduli multipli supraviețuirea la 2 ani a fost de 19% pentru grupul 1; 1,8% pentru grupul 2; 2,8% pentru grupul 3 și 12% pentru grupul 4, respectiv o supraviețuire la 5 ani de 13% pentru grupul 1, 0% grupul 2, 0% grupul 3 (6). Pentru pacienții din grupul 4 cu mai puțin de trei noduli s-a raportat un prognostic semnificativ mai bun ($p=0,0005$) (6). Într-o analiză multivariată, Anderson sugera că prezența a mai mult de 3 noduli pre-operator la CT este un semn de prognostic nefavorabil (6).

Tratamentul tumorilor de părți moi este complex, multimodal și poate îmbunătăți supraviețuirea. Tratamentul standardizat presupune chimioterapie, urmată de chirurgia cu intenție radicală, urmate de radioterapie. Intervenția chirurgicală a tumorii primare este esențială pentru o supraviețuire la distanță. Tumorile inițial nerezecabile, tratate întâi chimioterapic pot beneficia de rezecție completă dacă tumora scade suficient. Pentru tumorile nerezecabile local sau regional, în localizare nefavorabilă, radioterapia este recomandată precoce în cursul tratamentului. Pacienții cu metastază trebuie să primească radiații pe toate localizările. Nu am evaluat evoluția comparativ între diferitele substanțe terapeutice. Am evaluat factorii de risc în funcție de răspunsul la tratament. În general tratamentul la pacienții cu metastază este incurabil, dacă nu beneficiază de intervenție chirurgicală radicală asupra tuturor situsurilor de metastazare.

În studiul lui Anderson rata de răspuns favorabil a fost sub 20%, chiar și la pacienți care au primit cei mai activi agenți: doxorubicină, ifosfamină (6).

Hiroyuki Tsuchiya raporta o rată de supraviețuire la 2 ani în grupul 1 de 33%, în 2 de 31%, în 3 de 32% și grupul 4 de 78%, iar supraviețuirea la 5 ani în grupul 1 - 18%, grupul 2 - 10%, grupul 3 - 6%, grupul 4 - 37%. Pacienții din grupul 1 au avut un prognostic mai bun decât din grupurile 2 și 3. Explicația este dată de răspunsul la tratamentul chimioterapic. Cel mai bun prognostic îl au cei din grupul 4, care au beneficiat de metastazectomie (11).

Kevin Billingslay, într-un studiu pe sarcoame de țesuturi moi, raporta că rezecabilitatea reprezintă cel mai important factor de prognostic (8, 10).

Concluzii

Din rezultatele obținute în urma studiului prezentat se poate concluziona că în cazul sarcoamelor țesuturilor moi:

1. Prezența metastazelor uni/bilaterale poate să influențeze supraviețuirea, mai ales prin prisma posibilităților intervenției chirurgicale (metastazectomie).
2. Numărul de metastaze în lotul studiat nu influențează supraviețuirea și nu poate fi considerat ca factor prognostic.
3. Timpul de apariție al metastazelor pulmonare influențează supraviețuirea.

Bibliografie

1. DE VITO V: Cancer Metastasis 1998. *Principles of Molecular Cell Biology of Cancer*, Lippincott, Philadelphia, 134-148.
2. ROTH J, PUTNAN J, WESLEY M, ROSENBERG S: Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer Mar 15*, 1985, 55(6), 1361-6.
3. BRANCHUD M, FOOTE M, PETERS W, ROBINSON M: Principles of Molecular Oncology. *Humana Press Inc*, 1998, 297-321.
4. CHIRICUȚĂ I: Cap 6. Celula canceroasă și țesutul malign, Cap III. Biologia cancerului, *Cancerologie*, vol I. Cancerologie Generală, Ed Medicală, București, 1984, 205-206.
5. CHUNG C, CARLSON R: Goals and Objectives in the Management of Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist*, Dec 2003, nr. 8, 514 – 520.
6. KYOUNG J, JAE HUH S, JUNG-HYUN Y, WON P, SEAK J, HAN KIM J, HYUNN L, SURG S: Treatment Results and Prognostic Factors of Early Breast Cancer Treated with a breast Conserving Operation and radiotherapy. *Japonese Journal of Clinical Oncology*, 35(3); 2005; 126-133.
7. GREENBERG K: The Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Cancer Journal for Clinicians* vol 41, 1995, 242-256 .
8. GHERASIM L: Cap XVI Tumori bronho-pulmonare. *Tratat de Medicină Internă*, Ed Med, București, 2002, 433-479.
9. PAIK S, SHAKA S: A multigene assay to predict recurrence metastasis. *N Engl J Med*, 204, 351, 2817-26.
10. MILLER R, YOUNG J, NOVAHOVIC C: Childhood cancer. *Cancer*, Jan 75, 1995, 395-405.
11. FISCH T, P.PURG, N. PROBST, A. BORDOXI, C. BOUCHARDY, FRICH H, G. JUNDI, D. DE WECK: Variation in Survival after diagnosis of breast cancer in Switzerland. *Anal of Oncology*; 16; 2005; 1881-1888

POLIMORFISMUL 102T/C DIN GENA 5HT-2A ȘI RISCUL PENTRU SCHIZOFRENIE. CORELAȚII CU FENOTIPUL CLINIC

LUCIA MARIA PROCOPCIUC¹, LIANA FODOREANU²,
CĂTĂLINA CRIȘAN², ILEANA OLTEANU¹

¹Catedra de Biochimie Medicală, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj- Napoca

²Catedra de Psihiatrie, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj- Napoca

Suport financiar: acest studiu a fost realizat prin finanțarea unui grant CNCIS cu titlul: “Genetica schizofreniei. Studiul genelor mutante COMT, a genelor receptorilor D2 și D3 ai dopaminei, a receptorilor serotoninei 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, a citocromilor CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19”.

Rezumat

Introducere. O serie de cercetători au sugerat existența unei asocieri între schizofrenie și mutația silențioasă T→C, situată în poziția 102 (102T/C) a genei care codifică receptorul 5HT-2A.

Scop. Stabilirea genotipului pacienților cu schizofrenie de etnie română pentru mutația 102T/C; determinarea riscului de apariție al schizofreniei în asociere cu prezența genotipului C102/C102; determinarea eficacității răspunsului la tratamentul cu antipsihotice atipice în cazul pacienților schizofrenici cu genotip mutant C102/C102.

Material și metodă. În studiul nostru au fost incluși 67 pacienți de sex masculin diagnosticați cu schizofrenie și 52 subiecți de sex masculin fără antecedente personale sau heredocolaterale pentru afecțiuni psihice. Identificarea locusului 102T/C din gena 5HT-2A s-a făcut utilizând metoda PCR-RFLP.

Rezultate. Studiul nostru arată un exces al genotipului T102/C102 (genotip 1/2) la pacienți comparativ cu lotul martor, riscul de a dezvolta schizofrenie fiind de 1.31 (95%IC [0.57- 3.04], p= 0.5). Riscul crește la 3.65 (95%IC, [1.68- 7.91], p= 0.01) în cazul homozigoților C102/C102 (genotip 2/2). În studiul nostru, analiza diferențiată a genotipului 102T/C, în funcție de răspunsul la tratamentul cu antipsihotice atipice arată o frecvență mai mare a genotipului C102/C102 la pacienții non responderi, comparativ cu pacienții cu răspuns bun la tratament (86.66% vs. 50%, OR 6.5, 95%IC [1.21- 34.71], p=0.02).

Concluzii. Studiul nostru confirmă asocierea dintre polimorfismul 102T/C și schizofrenie. Polimorfismul 102T/C poate reprezenta un marker în tratamentul pacienților schizofrenici cu antipsihotice atipice.

Cuvinte cheie: schizofrenie, receptorul 5HT-2A, T102/C, PCR-RFLP, România.

T102/C POLYMORPHISM FROM 5HT-2A GENE AND THE RISK OF SCHIZOPHRENIA. INTERRELATIONS WITH THE CLINICAL PHENOTYPE

Summary

Introduction. A series of researchers have suggested the existence of an association between schizophrenia and silent mutation T→C, situated in the position 102 (102T/C) of the gene which encodes the 5HT-2A receptor.

Aim. to establish the genotype of the Romanian ethnic group patients with

schizophrenia for the 102T/C mutation; to determine the risk of schizophrenia in association with the presence of the C102/C102 genotype; to determine the efficacy of the response to the atypical antipsychotic treatment in the case of schizophrenic patients with mutant C102/C102 genotype.

Material and method. In our study there have been included 67 male patients diagnosed with schizophrenia and 52 male subjects without personal or heredocollateral history for psychiatric diseases. The identification of the 102T/C locus from 5HT-2A gene has been made using PCR-RFLP method.

Results. Our study shows an excess of T102/C102 genotype (genotype 1/2) at patients in comparison with controls, the risk of developing schizophrenia being of 1.31 (95%IC [0.57- 3.04], $p=0.5$). The risk increased to 3.65 (95%IC, [1.68- 7.91], $p=0.01$) in the case of homozygotes C102/C102 (genotype 2/2). In our study, the differentiated analysis of the 102T/C genotype in function of the response to the atypical antipsychotic treatment shows a higher frequency of C102/C102 genotype at non responders patients, in comparison with the patients with a good response to the treatment (86.66% vs.50%, OR 6.5, 95%IC [1.21- 34.71], $p=0.02$).

Conclusions. Our study confirms the association between 102T/C polymorphism and schizophrenia. 102T/C polymorphism could represent a marker in the treatment of schizophrenic patients with atypical antipsychotics.

Key words: schizophrenia, 5HT-2A receptor, T102/C, PCR-RFLP, Romania.

Introducere

Modificările în metabolismul serotoninei sunt frecvent asociate cu unele tulburări care apar în schizofrenie: afectarea funcției cognitive, incluzând memoria, percepția și atenția, comportamentul sexual, funcția endocrină și somnul. Receptorul serotoninei 5-HT_{2A} aparține familiei de receptori cuplați cu proteina G (gena este localizată pe cromozomul 13q14-21 (1,2). Localizarea receptorului serotoninei 5-HT_{2A} la nivelul sistemului nervos explică posibila implicare a acestuia în patofiziologia schizofreniei (Hoyer et al. 1994, Herken et al, 2003) (3,4).

Antipsihoticele atipice de tipul Clozapinei, Olanzapinei, Risperidonei, Quetiapinei influențează activitatea sistemului serotoninergic, deoarece au afinitate mare pentru receptorii serotoninei, în special 5-HT_{2A}. Unul dintre avantajele clinice ale utilizării antipsihoticelor atipice se datorează abilității acestora de a bloca activitatea receptorului 5-HT_{2A} al serotoninei (Meltzer 1995) (5).

O serie de cercetători au sugerat existența unei asocieri între schizofrenie și mutația silențioasă T→C, situată în poziția 102 (102T/C) a genei care codifică receptorul 5-HT_{2A} al serotoninei (6,7). Mai mult, Arranz (1995 și 1996) a sugerat existența unei asocieri între această variație genetică și răspunsul pacienților cu schizofrenie la tratamentul cu clozapină. Astfel, genotipul C102/C102 a fost identificat cu frecvență mai mare în cazul pacienților non-responderi, decât în cazul pacienților cu răspuns bun la tratament (8,9). Rezultatele sunt însă controversate, existând cercetători care infirmă această afirmație (Malhotra, 1996 și He, 1999) (10,11).

Scop: de a stabili genotipul pacienților cu schizofrenie de etnie română pentru mutația 102T/C; de a determina riscul de apariție al schizofreniei în asocieri cu prezența genotipului C102/C102; de a determina eficacitatea

răspunsului la tratamentul cu antipsihotice atipice în cazul pacienților schizofrenici cu genotip mutant C102/C102.

Material și metodă

Selecția loturilor

În studiul nostru au fost incluși 67 pacienți de sex masculin diagnosticați cu diferite tipuri de schizofrenie conform DSM-IV, spitalizați în Clinica de Psihiatrie I Cluj, cu vârsta medie de 36.79 ± 10.23 ani (mediană 34), durata bolii 12.61 ± 9.38 ani. În cazul a 41 de pacienți (61.19%) s-au administrat antipsihotice atipice de tipul Clozapină, Risperidonă, Quetiapină, Ziprasidonă. Douăzeci și șase de pacienți (38.8%) au primit antipsihotice clasice standard de tipul Haloperidolului. Douăzeci și cinci pacienți au fost refractari la tratament (non responderi), dintre care 15 (60%) au fost tratați cu antipsihotice atipice și 10 (40%) cu antipsihotice clasice.

Pentru a stabili riscul de a dezvolta schizofrenie în asocieri cu variația genetică 102T/C, studiul nostru a evaluat și un lot de control format din 52 subiecți de sex masculin fără antecedente personale sau heredoaterale pentru afecțiuni psihice, cu vârsta medie de 36.9 ± 10.39 ani (mediană 37). Studiul s-a desfășurat cu acordul Comisiei de Etică a Universității noastre, participanții la studiu exprimându-și consimțământul informat.

Caracteristicile celor două loturi sunt prezentate în tabelul 1.

Metodă

Identificarea locusului 102T/C din gena 5-HT_{2A} s-a făcut după metoda descrisă de Grandy (1993), cu modificări minore (12).

Tabel 1. Caracteristicile celor două loturi studiate: pacienți cu schizofrenie și subiecți de control.

Caracteristici	Pacienți cu schizofrenie N= 67	Lot de control N= 52
Vârstă (ani) medie $\pm$ DS mediană (interval)	36.79 $\pm$ 10.23 34	36.9 $\pm$ 10.39 37
AHC da nu	26 (38.8%) 41 (61.19%)	- -
Tratament Atipsihotice atipice Antipsihotice clasice standard	41 (61.19%) 26 (38.8%)	- -
Vârstă de debut < 20 ani 21-30 ani > 31 ani	18 (26.86%) 37 (55.22%) 12 (17.91%)	- - -
Răspuns la tratamentul cu antipsihotice atipice Non-responderi Responderi	15 (36.58%) 26 (63.41%)	- -

Tabel 2. Genotipurile normale și mutante pentru varianta 102T/C în lotul de schizofreni comparativ cu lotul de control.

Grupuri	Nr	T102/T102 (1/1)	T102/C102 (1/2)	C102/C102 (2/2)	Alela T102	Alela C102
Schizofreni	67	8 (11.94%)	19 (28.35%)	40 (59.7%)	46 (0.34)	99 (0.73)
Control	52	25 (48.07 %)	12 (23.07%)	15 (28.84%)	62 (0.59)	42 (0.4)

Tabel 3. Riscul pentru schizofrenie în cazul pacienților cu genotip mutant C102/C102, T102/C102.

Genotipuri	OR (pacienți vs. control)	95%IC	p
CT (1/2)	1.31	0.57- 3.04	0.5
CC (2/2)	3.61	1.68- 7.91	< 0.01
Alela T102	0.35	0.2- 0.6	< 0.01
Alela C102	4.17	1.68- 7.91	< 0.01

Amplificarea ADN

Amplificarea fragmentului care conține mutația T102/C s-a realizat în 25 μ l amestec de reacție cu următorii componenți: 150ng ADN genomic, 0.2mM dNTP, 0.4 μ M primer sens și antisens (primerul sens a avut secvența: 5'-CCGTCGACGGCTGGCCAAGTTGTCTA -3'; primerul antisens a avut secvența: 5'- CCGTCGACCTTCCTG AGTGTCACTCA -3') (Sigma Genosys), 2.0mM Mg²⁺ și o unitate *Taq* ADN polimeraza. Reactivii pentru amplificare au provenit de la SIGMA, cu excepția primerilor furnizați de SIGMA GENOSYS. S-a utilizat următorul program de amplificare: denaturare 5 minute la 95°C, urmate de 30 cicluri de amplificare care au cuprins: denaturare de 30 secunde la 95°C, annealing primeri de un minut la 61°C, extensia primerilor de 1 minut la 72°C; programul de amplificare s-a finalizat cu o etapă de elongare a primerilor de 10 minute la 72°C. Fragmentul amplificat a avut 220pb.

Verificarea amplificării s-a făcut prin efectuarea unei electroforeze în gel de agaroză 3% colorat cu bromură de etidium.

Digestia enzimatică a fragmentului amplificat utilizând endonucleaza de restricție

Identificarea locusului 102T/C s-a făcut prin digestia enzimatică a fragmentului amplificat PCR cu endonucleaza de restricție *MspI* (New England Biolabs). Digestia enzimatică s-a realizat în 10 μ l amestec de reacție cu următorii componenți de reacție: 1X NE buffer 2, și

2 unități *MspI* în 10 μ l amestec de reacție. Amestecul de digestie a fost incubat peste noapte la 37°C. Producții digestiei enzimatică au fost separați prin electroforeza în gel de agaroză 3% colorat cu bromură de etidium. Alela T102 formează prin digestie enzimatică două fragmente de 180 și 40pb, în timp de alela C102 dă prin digestie enzimatică un fragment nedigerat de 220pb.

Rezultate

Distribuția genotipurilor 102T/C și a alelor normale și mutante în lotul de pacienți cu schizofrenie, comparativ cu lotul de control este prezentată în tabelul 2.

Riscul estimat pentru schizofrenie în asociere cu prezența genotipurilor mutante C102/C102 și T102/C102, precum și cu alelele T102 și C102 este prezentat în tabelul 3.

În studiul nostru, frecvența genotipurilor T102/T102 (genotip 1/1), T102/C102 (genotip 1/2) și C102/C102 (genotip 2/2) în grupul de pacienți cu schizofrenie a fost de 11.94%, 28.35% și respectiv 59.7%. În lotul de control distribuția genotipurilor a fost următoarea: T102/T102 - 48.07%, T102/C102 - 23.07% și C102/C102 - 28.84% (tabel 2). Studiul nostru arată un exces al genotipului T102/C102 la pacienți comparativ cu subiecții din lotul de control, riscul de a dezvolta schizofrenie în asociere cu acesta fiind de 1.31 (95%IC [0.57- 3.04], p= 0.5). Riscul crește la 3.65 (95%IC, [1.68- 7.91], p= 0.01) în cazul homozigoților C102/C102. Frecvența alelei C102 a fost 0.73 în grupul

Tabel 4. Analiza genotipurilor C102/C102 (2/2), C102/T102 (2/1) și T102/T102 (1/1), precum și a alelelor C102 (alela 2) și T102 (alela 1), comparativ în cele două loturi studiate: pacienți non responderi și pacienți cu răspuns bun la tratamentul cu antipsihotice atipice.

Grupuri	T102/T102 (1/1)	C102/T102 (2/1)	C102/C102 (2/2)	OR	Alela 1	Alela 2	OR
Schizofreni cu răspuns la tratament (N=26)	6 (23.07%)	7 (26.92%)	13 (50%)	1.0	19 (0.36)	33 (0.63)	1.0
Schizofreni non- responderi (N= 15)	0 (0%)	2 (13.33%)	13 (86.66%)	6.5	2 (0.06)	28 (0.93)	8.06

OR – odds ratio - comparație schizofreni non responderi vs.schizofreni cu răspuns bun la tratament.

de pacienți cu schizofrenie, comparativ cu 0.4 în lotul de control (tabel 9). Riscul de a dezvolta schizofrenie în cazul purtătorilor cel puțin al unei alele mutante C102 a fost de 4.17 (95%IC, [2.41- 7.23], $p < 0.01$). Rezultatele sunt semnificative din punct de vedere statistic.

Varianța 102T/C și răspunsul la antipsihotice atipice

În studiul nostru, analiza diferențiată a genotipului 102T/C în funcție de răspunsul la tratamentul cu antipsihotice atipice arată o frecvență mai mare, semnificativă statistic, a genotipului C102/C102 la pacienții non responderi, comparativ cu pacienții cu răspuns bun la tratament (86.66% vs. 50%, OR 6.5, 95%IC [1.21- 34.71], $p=0.02$). De asemenea alela C102 a fost identificată cu frecvență mai mare în grupul de pacienți non responderi, comparativ cu pacienții cu răspuns bun la tratamentul cu antipsihotice atipice (0.93 vs. 0.63, OR 8.06, 95%IC [1.72- 37.6], $p=0.003$).

De asemenea, în grupul de pacienți cu răspuns bun la tratamentul cu antipsihotice atipice, frecvența genotipului TT a fost de 23.07%. Nici unul dintre pacienții non-responder nu a prezentat genotip TT (tabel 4).

Discuții

Schizofrenia este cea mai devastatoare dintre psihoze, afectând 1% din populație (13). Cel mai frecvent bolnavii prezintă simptome pozitive (halucinații, idei delirante, tulburări formale de gândire, comportament bizar, dezorganizare) care, deși foarte zgomotoase, pot fi mai ușor influențate terapeutic. Simptomele negative (alogie, asociabilitate, avoliție, apatie) sunt mai greu de tratat, mai invalidante și au un prognostic mai prost (14,15).

Asociația Americană de Psihiatrie (APA) consideră ca primă linie în tratamentul schizofreniei utilizarea antipsihoticelor atipice de tipul Quetiapină, Aripiprazol, Olanzapină, Risperidonă, Ziprasidonă, Amisulprid, datorită reducerii riscului de apariție al efectelor adverse extrapiramidale sau a diskineziei tardive (14).

Antipsihoticele atipice au afinitate mare pentru receptorii serotoninei în special pentru receptorul 5-HT_{2A}. Este posibil ca variațiile genetice situate în gena care codifică acest receptor să influențeze răspunsul pacienților schizofreni la tratamentul cu antipsihotice atipice (Arranz, 1998) (16).

Studiile privind asocierea dintre varianța 102T/C din gena 5HT-2A și schizofrenie sunt controversate.

Astfel, unii cercetători au arătat că nu există o asociere între polimorfismul 102T/C din gena 5-HT_{2A} și schizofrenie (17). Un grup de japonezi obține rezultate opuse și confirmă asocierea dintre polimorfismul studiat și schizofrenie (6). Ulterior, un consorțiu care a cuprins 7 centre și a implicat 571 pacienți și 639 controli a confirmat asocierea, ipoteză confirmată apoi și prin studiul pe familii cu pacienți index diagnosticați cu schizofrenie (7). Studiul nostru preliminar sugerează asocierea dintre polimorfismul 102T/C și schizofrenie.

Se cunosc studii de farmacogenetică cu rezultate diferite privind răspunsul la antipsihotice atipice (Clozapină, Risperidonă, Quetiapină) în cazul pacienților schizofreni purtători ai mutației 102T/C. Cele realizate de Erdmann și Williams arată o asociere între polimorfismul 102T/C și răspunsul la tratamentul cu antipsihotice (18,19). Studiul realizat de Lane în 2005 susține că alela C este asociată cu răspuns bun la tratamentul cu antipsihotice atipice (20). Un calup de trei studii obțin rezultate opuse, sugerând că acei pacienți care nu sunt purtători ai alelei C au un răspuns mai bun la tratamentul cu antipsihotice atipice (4,7,21). Un alt studiu nu găsește nici o asociere între polimorfismul 102T/C și răspunsul la antipsihotice atipice (Yamanouchi, 2003) (22).

Studiul realizat la catedra noastră sugerează posibilă asociere între genotipul mutant CC și răspunsul slab al pacienților schizofreni la tratamentul specific cu antipsihotice atipice. Rezultatele confirmă observațiile făcute de Arranz privind răspunsul slab la clozapină în asociere cu alela C (18). În același timp, rezultatele confirmă pe cele obținute de Herken în 2003 privind asocierea dintre genotipul TT și răspunsul bun la tratamentul cu antipsihotice atipice (4).

Concluzii

Studiul nostru confirmă asocierea dintre polimorfismul 102T/C și schizofrenie.

Polimorfismul 102T/C ar putea reprezenta un marker în tratamentul pacienților schizofreni cu antipsihotice atipice. Rezultatele trebuie însă verificate pe loturi mai mari de pacienți responderi și non-responderi și de asemenea în asociere și cu alte polimorfisme localizate în gena care codifică receptorul 5HT-2A al serotoninei, polimorfisme care influențează activitatea antipsihoticelor atipice.

Bibliografie

1. BLAIRY S, MASSAT I, STANER L, LE BON O, VAN GESTEL S, VAN BROECKHOVEN C, HILGER C, HENTGES F, SONERY D.: 5-HT_{2A} receptor polymorphism gene in bipolar disorder and harm avoidance personality trait, *Am J Med Genet*, 2000, 96, 360- 364
2. SPARKES RS, LAN N, KLISAK J, MOHANDAS T, DIEP A, KOJIS T.: Assignment of a serotonin 5HT-2 receptor gene (HTR2) to human chromosome 13q14- q21 and mouse chromosome 14, *Genomics*, 1991, 461- 465
3. HOYER D, CLARKE DE, FOZARD JR, HARTIG PR, MARTIN GR, MYLECHARANE EJ, SAXENA PR, HUMPHREY PPA.: International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-Hydroxytryptamine (Serotonin), *Pharmacol Rev*, 1994; 46, 157-203
4. HERKEN H, ERDAL ME, ERDAL N, AYNACIOGLU S.: T102C polymorphism at the 5-HT_{2A} receptor gene in Turkish schizophrenia patients: a possible association with prognosis. *Neuropsychobiology*, 2003, 47, 27-30
5. MELTZER HY.: Role of serotonin in the action of atypical antipsychotic drugs. *Clin Neurosci*, 1995, 3, 64-75
6. INAYAMA I, YONEDA H, SAKAI T, ISHIDA T, NONOMURA Y, KONO Y, TAKAHATA R, KOH J, SAKAI J, TAKAI A, INADA Y, ASABA H.: Possitive association between a DNA sequence variant in a serotonin 2A receptor gene and schizophrenia *Am J Med Genet*, 1996, 16 67, 103-105.
7. WILLIAMS J, MCGUFFIN P, NOTHEN M, OWEN MJ.: Meta- analysis of association between 5HT-2A receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMAS collaborative group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia, *Lancet*, 1996, 26, 349(9060), 1221.
8. ARRANZ M, COLLIER D, SODHI M, BALL D, ROBERTS G, PRICE J, SHAM P, KERWIN R.: Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene, *Lancet*, 1995, 346, 281-282
9. ARRANZ MJ, COLLIER DA, MUNRO J, SHAM P, KIROV G, SODHI M, ROBERTS G, PRICE J, KERWIN RW.: Analysis of a structural polymorphism in the 5HT_{2A} receptor and clinical response to clozapine, *Neurosci Lett*, 1996, 217:177-178
10. MALHOTRA AK, GOLDMAN D, BUCHANAN R, BREIER A, PICKAR D.: 5HT_{2a} receptor T102C polymorphism and schizophrenia, *Lancet*, 1996, 29, 347 (9018), 1830-1831
11. HE L, LI T, MELVILLE C, LIU S, FENG GY, GU NF, FOX H, SHAW D, BREEN G, LIU X, SHAM P, BROWN J, COLLIER D.: 102T/C polymorphism of serotonin receptor type 2A gene is not associated with schizophrenia in either Chinese or British population, *Am J Med Genet*, 1999, 5, 88, 95-98
12. GRANDY DK, ZHANG Y, CIVELLI O.: PCR detection of the TaqA RFLP at the DRD2 locus, *Hum Mol Genet*, 1993, 2, 2197.
13. MCGUFFIN P, OWEN MJ, FARMER AE.: Genetic basis of schizophrenia, *Lancet*, 1995, 346, 678-682
14. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition, *Am J Psychiatry*, 2004, 161(Suppl), 1-56.
15. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV®: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC, *American Psychiatric Association*, 1994, 273-86.
16. ARRANZ MJ, MUNRO J, OWEN MJ, et al.: Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine, *Mol Psychiatry*, 1998, 3, 61-6.
17. LI D, DUAN Y, HE L.: Association study of serotonin 2A receptor (5-HT_{2A}) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 340(3), 1006-15.
18. ERDMANN J., SHIMRON A.D., REITSCHEL M. et al.: Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5HT_{2A}) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia, *Hum Genet*, 1996, 97, 614-19.
19. WILLIAMS J, MCGUFFIN P, NOTHEN M, et al.: Meta-analysis of association between the 5-HT_{2a} receptor T102C polymorphism and schizophrenia, *Lancet*, 1997, 349, 1221.
20. LANE HY, LEE C, LIU YC.: Pharmacogenetic studies of response to risperidone and other newer atypical antipsychotics, , 2005, 6(2), 139-49.
21. ARRANZ MJ, MUNRO J, BIRKETT J, et al: Pharmacogenetic prediction of clozapine response, *Lancet*, 2000, 355, 1615-16.
22. YAMANOUCHI Y, IWATA N, SUZUKI T, KITAJIMA T, IKEDA M, OZAKI N.: Effect of DRD2, 5-HT_{2A}, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone, *The Pharmacogenomics Journal*, 2003, 3, 356-361

ANALIZA REZUMATELOR METAANALIZELOR DE DATE DE SUPRAVIEȚUIRE UTILIZÂND QUOROM

DANIEL-CORNELIU LEUCUȚA, ANDREI ACHIMAȘ-CADARIU

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
<dleucuta@umfcluj.ro>

Rezumat

Introducere. QUOROM este un instrument conceput pentru îmbunătățirea calității redactării metaanalizelor de trialuri randomizate controlate.

Scopul acestui studiu a fost evaluarea respectării criteriilor QUOROM, legat de redactarea tuturor părților metaanalizelor de trialuri randomizate controlate în redactarea rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire.

Material și metodă. S-a realizat un studiu observațional, descriptiv. S-au căutat articole de tip metaanaliză de date de supraviețuire de trialuri randomizate controlate în Pubmed publicate între iulie 1999 și decembrie 2004, utilizând expresia de căutare „survival rate OR survival analysis” cu limitele de căutare „Meta-Analysis, Humans”. S-au identificat metaanalizele de date de supraviețuire pe baza titlului și rezumatului. S-a evaluat calitatea redactării științifice a rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire. Pentru conceptele care compun declarația QUOROM, privind toate capitolele unei metaanalize, s-a evaluat dacă ele sunt raportate în aceste rezumate. S-a prezentat numărul și procentul raportării pentru articolele evaluate.

Rezultate. În urma căutării s-au obținut 466 rezultate, dintre care 260 (56%) au întrunit criteriile de includere, iar dintre acestea 121 (47%) au analizat trialuri randomizate controlate. S-a identificat raportare scăzută a: motivației pentru referat sau a motivației biologice; numirii bazelor de date utilizate; utilizării de studii nepublicate; căutării manuale; utilizării experților în informație; criteriilor de excludere; evaluării validității și extragerii datelor; metodei combinării rezultatelor; heterogenității clinice și statistice; abordării datelor lipsă; evaluării biasului de publicare; acordului asupra evaluării criteriilor de selecție și asupra evaluării validității studiilor; discutării implicațiilor clinice; prezentării eventualelor erori sistematice apărute în procesul realizării referatului.

Concluzie. Rezultatele obținute justifică necesitatea aplicării cu mai multă rigurozitate a metodologiei QUOROM pentru redactarea rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire.

Cuvinte cheie: metaanalize de date de supraviețuire, QUOROM, calitatea redactării.

ANALYSIS OF SURVIVAL DATA META-ANALYSIS ABSTRACTS USING QUOROM

Summary

Introduction. QUOROM represents an instrument to improve the quality of reporting of meta-analysis of randomized controlled trials.

The **aim** of this study was the assessing of conformity to QUOROM criteria about all the chapters of a analysis of randomized controlled trials in reporting of abstracts of meta-analysis of survival data.

Materials and methods. The study was an observational descriptive study. Meta-analysis papers of survival data of randomized controlled trials were searched in Pubmed, published between July 1999 and December 2005, using the search string

“survival rate OR survival analysis” and the limits “Meta-Analysis, Humans”. The meta-analysis of survival data were identified by assessing the title and abstracts. The quality of reporting of the abstracts of these studies was assessed. The concepts from QUOROM declaration, referring to all the chapters of a meta-analysis were assessed to see if they were reported in these abstracts. The number and percentage of the reporting of these concepts were presented for the assessed papers.

Results. The search resulted in 466 results, from which 260 (56%) met the inclusion criteria, and from those 121 (47%) analysed randomized controlled trials. The QUOROM concepts that were less reported were: motivation for the review, or the biological rationale; naming of databases used; using unpublished studies; manual search; using expert informants; criteria for exclusion; assessing validity and data abstraction; methods for combining results; clinical and statistical heterogeneity; dealing with missing data; assessing publication bias; agreement on assessing selection criteria, and study validity; discussion on clinical implication of the findings; presenting possible biases in making of the meta-analysis.

Conclusion. The results justify the necessity of using with much more rigour the QUOROM methodology to report abstracts of meta-analysis of survival data.

Key words: meta-analysis of survival data, QUOROM, quality of reporting.

Introducere

Cu privire la redactarea metaanalizelor nu există un format de redactare unanim acceptat. În 1999 Moher et al. au încercat un demers pentru a îmbunătăți calitatea redactării metaanalizelor de trialuri randomizate controlate, prin publicarea declarației QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analysis) în The Lancet [1]. De atunci mai multe reviste au adoptat criteriile de redactare QUOROM, precum British Medical Journal [2], Journal of American Medical Association [3]. Aceste reviste cer autorilor să se conformeze acestora, iar referenților să evalueze articolele ținând cont de ele. După publicarea declarației QUOROM, calitatea globală a metaanalizelor publicate s-a îmbunătățit pentru domeniul asistenței și terapiei intensive [4].

În literatura de specialitate nu am găsit un studiu referitor la calitatea redactării rezumatelor studiilor care utilizează tehnica metaanalizei datelor de supraviețuire și, respectiv, un studiu care evaluează conceptele care sunt raportate în aceleași rezumate.

Scopul acestui studiu a fost evaluarea respectării criteriilor QUOROM, legat de redactarea tuturor părților metaanalizelor de trialuri randomizate controlate în redactarea rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire.

Materiale și metodă

Studiul realizat a fost unul observațional, descriptiv.

Am căutat articole de tip metaanaliză, ce realizau metaanalize de date de supraviețuire. Căutarea a fost efectuată în Pubmed. Criteriile de includere au fost: articole în care s-au studiat date de supraviețuire pe subiecți umani, în publicații de tip metaanaliză, publicate între iulie 1999 și decembrie 2004. Nu s-au utilizat criterii de excludere. Expresia de căutare a fost „survival rate OR survival analysis”. Limitele de căutare pentru motorul de căutare au

fost „Meta-Analysis, Humans” și intervalul temporal mai sus menționat.

Am evaluat toate articolele rezultate în urma căutării, pentru a stabili dacă erau metaanalize efectuate de date de supraviețuire. Evaluarea s-a realizat pe baza titlului și rezumatului.

Pe baza declarației QUOROM, am evaluat calitatea redactării științifice a rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire. Declarația QUOROM conține un set de 21 de criterii, care trebuie raportate într-o metaanaliză sau într-un referat sistematic de trialuri randomizate controlate. Aceste criterii se referă la diverse secțiuni ale metaanalizei sau referatului, precum secțiunea de introducere, secțiunea de căutare a datelor, secțiunea de precizare a criteriilor de includere și excludere a studiilor în analiză.

Criteriile de evaluare din declarația QUOROM sunt compuse din unul sau mai multe concepte. Pentru toate conceptele din toate secțiunile declarației QUOROM (nu numai cea referitoare la rezumat) am evaluat dacă au fost raportate în rezumat.

O parte din concepte se refereau la elemente care nu se raportează în rezumatele metaanalizelor, precum rezultatele fiecărui studiu în parte sau schema grafică a utilizării studiilor în metaanaliză. Pentru acestea nu s-a realizat evaluarea raportării.

Am numărat câte articole raportau fiecare criteriu din declarația QUOROM sau concepte ale criteriilor din declarația QUOROM în parte și am raportat acest număr, precum și procentual.

Rezultate

Am obținut 466 de rezultate în urma căutării pe Pubmed, pe care le-am analizat individual. Dintre rezultate, 260 (56%) au întrunit criteriile de includere, iar dintre cele care au întrunit criteriile de includere 121 (47%) au analizat trialuri randomizate (RCT).

Tabelul 1. Situația raportării criteriilor din declarația QUOROM pentru titlul și rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire.

Secțiune	Capitol	Concept al criteriului declarației QUOROM	Nr. articole (%)
Titlu		• metaanaliză sau referat sistematic de trialuri randomizate controlate	• 37 (30,6)
Rezumat	General	• format structurat	• 86 (71,1)
	Introducere	• problema clinică în mod explicit • motivația biologică a intervenției • motivația pentru referat	• 116 (95,9) • 2 (1,7) • 52 (43,0)
	Căutarea	• baze de date • registre • fișiere personale • experți în informație • agenții • căutare manuală • anii considerați • statusul publicării (căutare studii nepublicate) • limba publicării (precizare limitare doar la câteva limbi căutate)	• 31 (25,6) • 2 (1,7) • 2 (1,7) • 2 (1,7) • 11 (9,1) • 7 (5,8) • 31 (25,6) • 1 (0,8) • 2 (1,7)
	Metode	• raportarea criteriilor de includere • raportarea criteriilor de excludere • definirea populației • definirea intervenției • definirea principalului rezultat urmărit • evaluarea validității • evaluarea extragerii datelor • designul studiului ▪ cazuri sau serii de cazuri ▪ trialuri randomizate ▪ trialuri ▪ studii (neprecizat sau observaționale) • evaluarea heterogenității clinice • principalii estimatori ai efectului • metoda combinării rezultatelor • testarea prezenței semnificației statistice • utilizarea intervalelor de încredere • abordarea datelor lipsă • evaluarea heterogenității statistice • analiza sensibilității sau analiză pe subgrupuri • biasul de publicare	• 0 (0) • 1 (0,8) • 119 (98,3) • 111 (91,7) • 118 (97,5) • 18 (14,9) • 19 (15,7) • 121 (100) ▪ 0 (0) ▪ 121 (100) ▪ 0 (0) ▪ 0 (0) • 7 (5,8) • 104 (86,0) • 57 (47,1) • 70 (57,9) • 77 (63,6) • 0 (0) • 18 (14,9) • 60 (49,6) • 1 (0,8)
	Rezultate	• raportarea numărului de studii incluse • raportarea numărului de studii excluse • raportarea acordului asupra evaluării criteriilor de selecție • raportarea acordului asupra evaluării validității	• 118 (97,5) • 1 (0,8) • 1 (0,8) • 3 (2,5)
	Concluzii	• prezentarea principalelor rezultate • discutarea implicațiilor clinice în funcție de validitatea internă și externă • interpretarea rezultatelor în lumina tuturor evidențelor disponibile • descrierea eventualelor erori sistematice apărute în procesul realizării referatului (ex. bias de publicare) • sugerarea agendei de cercetare viitoare	• 102 (84,3) • 13 (10,7) • 6 (5,0) • 10 (8,3) • 27 (22,3)

Situația raportării conceptelor din criteriile din declarația QUOROM pentru titlul și rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire este prezentată în Tabelul nr. 1.

Discuții

Studiul a realizat evaluarea respectării criteriilor QUOROM, legat de redactarea tuturor părților metaanalizelor de trialuri randomizate controlate în redactarea rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire.

Legat de secțiunea de introducere a referatelor, motivația biologică a intervenției este foarte rar raportată, respectiv motivația pentru referat este rar raportată.

Legat de secțiunea de căutare a articolelor pentru referat, raportarea este slabă legat de numirea bazelor

de date utilizate, în căutarea studiilor nepublicate, în căutarea manuală, în utilizarea experților în informație și în precizarea anilor de publicare a studiilor căutate.

Legat de secțiunea de metode a referatelor, raportarea este slabă pentru criteriile de includere și excludere, pentru evaluarea validității și extragerii datelor, pentru metoda combinării rezultatelor, pentru evaluarea heterogenității clinice și statistice, pentru abordarea datelor lipsă și a biasului de publicare.

Legat de secțiunea de rezultate a referatelor, raportarea este slabă pentru raportarea acordului asupra evaluării criteriilor de selecție și asupra evaluării validității studiilor, precum și pentru numărul de studii excluse.

Legat de secțiunea de concluzii a referatelor, raportarea este slabă pentru discutarea implicațiilor clinice

în funcție de validitatea internă și externă, pentru descrierea eventualelor erori sistematice apărute în procesul realizării referatului.

Aprecierea critică a calității și validității rezultatelor

Numărul de subiecți

Din punctul de vedere al numărului de studii evaluate, el este suficient pentru a putea trage concluzii.

Selecția subiecților

Selecția studiilor pe baza căutării doar în Pubmed reduce relevanța studiului doar la acoperirea acestei baze de date.

Evaluarea tipului de studiu, ca fiind metaanaliză de date de supraviețuire doar pe baza titlului și a rezumatului, fără a avea la dispoziție întreg articolul, poate sugera posibila existență a unui bias de selecție în principal cu pierderea din vedere a unor studii care ar fi avut îndeplinite criteriile de includere. Dacă aceste studii ar fi fost de calitate mai bună sau mai slabă decât cele analizate și dacă numărul lor ar fi fost mare, atunci rezultatele ar putea fi puternic influențate în orice direcție. Totuși cel mai probabil studiile pierdute din vedere sunt de calitate metodologică inadecvată, întrucât rezumatul nu a permis nici măcar identificarea tipului de studiu realizat.

Metoda de lucru utilizată

Alegerea metodei de evaluare pe baza declarației QUOROM este adecvată pentru metaanalizele sau referatele sistematice de RCT.

Evaluarea principalelor rezultate în context

Legat de utilizarea unui format structurat, numeroase articole nu aveau secțiunile de referat marcate vizibil, însă urmau structura de referat structurat, astfel încât situația nu este mai bună decât cea observabilă prin cifre.

Legat de secțiunea de introducere a rezumatelor, criteriul de motivație biologică a intervenției, raportarea acestuia poate fi doar aparent redusă. Sunt multe situații în care nu este necesară precizarea rațiunii biologice a intervenției, fie că este prea cunoscută (ex. rolul unei clase de agenți terapeutici), fie că este evidentă fără să fie explicată. Criteriul de motivație pentru realizarea metaanalizei sau referatului este probabil puțin îndeplinit întrucât autorii presupun cunoașterea lipsei de informație în domeniu sau a contradicțiilor care există legat de subiectul urmărit.

Legat de secțiunea de căutare a studiilor pentru referat, se poate remarca doar sărăcia de informații raportate de autori în rezumate.

Legat de secțiunea de metode a rezumatelor, raportarea criteriilor de includere pentru studii se suprapune conceptual cu întrebarea clinică adresată de metaanaliză.

Astfel precizarea populației, a intervenției și a principalelor rezultate urmărite reprezintă deopotrivă și criterii de includere pentru studii, motiv pentru care acest criteriu nu a fost evaluat. Raportarea criteriilor de excludere poate induce ideea subraportării. Când se judecă rezultatul observat, trebuie ținut cont de faptul că nu toate metaanalizele sau referatele își fixează criterii de excludere. Raportarea prezenței semnificației statistice poate fi aparent scăzută, datorită utilizării raportării intervalelor de încredere, care oferă informația legată de semnificația statistică.

Legat de secțiunea de rezultate a rezumatelor, aprecierea raportării acordului asupra evaluării criteriilor de selecție sau asupra evaluării validității studiilor trebuie să țină seama că doar o parte din studii au utilizat în metodologia lor evaluatori independenți.

Legat de secțiunea de concluzii a rezumatelor, aprecierea raportării discutării implicațiilor clinice în funcție de validitatea internă și externă, a raportării descrierii eventualelor erori sistematice apărute în procesul realizării referatului și a raportării sugerării agendei de cercetare viitoare, trebuie să țină cont de caracterul lor opțional în funcție de situația întâlnită în metaanaliza sau studiul evaluat. Astfel este posibil un bias negativ.

Concluzii

În ceea ce privește modalitatea redactării rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire, conform criteriilor QUOROM, se observă numeroase deficiențe ce privesc raportarea conceptelor privind motivația metaanalizelor, modalitatea căutării studiilor din metaanaliză, metodelor de evaluare a validității și extragerii studiilor, abordării evaluării posibilelor surse de eroare sau care nuanțează rezultatele. Toate acestea justifică necesitatea aplicării cu mai multă rigurozitate a metodologiei QUOROM pentru redactarea rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire.

Bibliografie

1. MOHER D, COOK DJ, EASTWOOD S, OLKIN I, RENNIE D, STROUP DF: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses, *Lancet*, 1999, 354, 1896–1900.
2. Article submission, Forms and statements, Special Methods [online]. Available from: URL: http://www.bmj.com/advice/special_methods.shtml#QUOROM.
3. JAMA Instructions for Authors [online]. Available from: URL: <http://jama.ama-assn.org/misc/ifora.dtl#ReportsofMetaanalyses>.
4. DELANEY A, BAGSHAW SM, FERLAND A, MANNS B, LAUPLAND KB, DOIG CJ: A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature, *Crit Care*, 2005, 9.

EVALUAREA NECESITĂȚII DE TRATAMENT A ANOMALIILOR DENTO-MAXILARE PRIN INDICI ORTODONTICI

AMALIA-ANDREEA CHIȘ, MIHAELA CHIȘ, ELVIRA COCÂRLĂ

Catedra de Ortodonție, Facultatea de Medicină Dentară, U.M.F. "Iuliu Hațieganu"

Rezumat

Anomaliile dento-maxilare induc tulburări fizionomice și funcționale care au repercusiuni asupra sănătății oro-dentare și echilibrului psihosocial al individului. Din acest motiv, în practica ortodontică curentă s-a impus necesitatea unei metode de evaluare cantitativă a anomaliilor dento-maxilare.

Scopul acestui studiu a fost acela de a evalua beneficiul utilizării Indicelui de Necesitate a Tratatamentului Ortodontic (IOTN), prin cuantificarea necesității de tratament ortodontic la un eșantion de pacienți acceptați pentru tratament în Clinica de Ortodonție Cluj-Napoca între anii 2004-2006. Am urmărit de asemenea dacă există o concordanță a celor două componente ale IOTN, componenta estetică AC (Aesthetic Component) și cea de sănătate dentară DHC (Dental Health Component), în ceea ce privește indicația de necesitate a tratamentului.

Material și metodă. Eșantionul a cuprins 111 pacienți cu vârste cuprinse între 5 și 24 ani, prezentând diferite anomalii. În funcție de vârstă, am stabilit următoarele subgrupe: 5-8 ani, 9-12 ani, 13-17 ani și 18-24 ani. Modelele de studiu ale subiecților au fost punctate pentru fiecare din cele două componente ale IOTN: AC și DHC, în conformitate cu metodologia propusă de Universitatea din Manchester (Richmond și colab., 1992). Pe baza scorurilor obținute, am putut repartiza subiecții în diferite grade de necesitate a tratamentului, atât din punct de vedere al deficitului estetic, cât și al sănătății dentare.

Rezultate și discuții. În ceea ce privește AC, la lotul studiat au predominat subiecții cu o necesitate de tratament moderată (la limită) - gradele 5,6 și 7, cu un procentaj maxim -22,52% pentru grupa 9-12 ani. Pentru aceeași grupă de vârstă, predomină subiecții cu o necesitate mare de tratament (gradul 4) - 29,73% din punct de vedere al DHC.

Am găsit un număr redus de subiecți cu o necesitate mică de tratament (2,7%).

Concluzii. IOTN permite cuantificarea necesității de tratament, atât din punct de vedere estetic, cât și al sănătății dentare. În același timp însă, evaluarea cuprinzătoare a anomaliilor dento-maxilare ar trebui să cuprindă și elemente ale examenului facial, funcțional și radiologic, și nu în ultimul rând aprecierea motivației pacientului.

Cuvinte cheie: indice, necesitate de tratament, cuantificare.

ASSESSMENT OF MALOCCLUSIONS' NEED OF TREATMENT USING ORTHODONTIC INDEXES

Summary

The malocclusions have aesthetic and functional dysfunctions with impact on dental health and psychosocial well-being.

Therefore in current orthodontic practice the use of a quantitative method of assessment of malocclusions is extremely necessary.

Aim. The aim of this study was to assess the benefit of using IOTN, therefore we quantified the need of orthodontic treatment in a sample of patients accepted for treatment in our clinic between years 2004 and 2006.

We have also studied if there is a concordance between the two components of the IOTN: AC (Aesthetic Component) and DHC (Dental Health Component) concerning the need of treatment.

Material and method. The sample consisted of 111 consecutive patients, with age between 5 years and 24 years, having different malocclusions. The investigated subjects were divided according to age into following groups: 5-8 years, 9-12 years, 13-17 years, 18-24 years. The dental casts of the patients were scored for each of two components of IOTN (AC and DHC) in conformity with the methodology proposed by The University of Manchester. According to the obtained scores, we were able to distribute the subjects in different grades of treatment need, for both esthetic and dental health deficiency.

Results. For the AC prevail the subjects with moderate (borderline) need for treatment (grades 5, 6 and 7), with the highest percentage (22,52%) for 9-12 years. For the same group of age prevail the subjects with great need for treatment (grade 4) (29,73%) for DHC.

We found a reduced number of subjects presenting little need for orthodontic treatment (2,7%).

Conclusions. IOTN is able to quantify the orthodontic treatment need, with respect to esthetic and dental health aspects. Comprehensive assessment of malocclusion involves also taking into account elements of facial, functional and radiological examination, as well as rating the motivation of patient.

Key words: index, treatment need, quantification.

Anomaliile dento-maxilare, prin tulburările fiziologice și funcționale pe care le produc, prin afectarea sănătății oro-dentare, au multiple implicații psiho-sociale. Frecvența lor ridicată (se estimează că ocluzia ideală se regăsește doar la 1-2% din populație) (1), precum și costurile mari ale tratamentelor ortodontice, impun o selectare riguroasă a cazurilor care pot beneficia de anumite compensații financiare din partea caselor de asigurări.

Evaluarea ortodontică, bilanț al investigației clinice și complementare, vizează înregistrarea, aprecierea și cuantificarea caracteristicilor faciale, ocluzale și funcționale ale unei anomalii dentomaxilare (2,3).

În acest context, indicii ortodontici, ca metode obiective de cuantificare a necesarului de tratament, s-au impus în fața metodelor tradiționale de diagnostic care furnizau doar o evaluare calitativă, descriptivă a anomaliilor (2).

Larg utilizați în Europa de Nord, indicii de necesitate a tratamentului ortodontic (IOTN- Index of Orthodontic Treatment Need) furnizează oportunitatea de a reduce eroarea subiectivă de evaluare și de a standardiza criteriile de diagnostic și indicațiile terapeutice (2,4,5). Astfel, aceștia funcționează ca un sistem echitabil de acordare a priorității de tratament pacienților sau a nivelului de coplată, în circumstanțele unor fonduri publice limitate pentru tratamentele ortodontice (6).

Ne-am propus să evaluăm beneficiul adus de utilizarea indicilor ortodontici, cu referire la Indicele de necesitate a tratamentului ortodontic (IOTN- Index of Orthodontic Treatment Need), stabilind măsura în care

pacienți tratați în Clinica de Ortodonție Cluj-Napoca în perioada 2004-2006 corespund acestei cuantificări.

De asemenea, am urmărit dacă există sau nu o corelație direct proporțională a celor două componente ale indicelui și anume: Componenta estetică-AC (Aesthetic Component) și cea de Sănătate Dentară-DHC (Dental Health Component), în ceea ce privește necesitatea de tratament.

Material și metodă

Eșantionul a cuprins 111 pacienți, cu vârste între 5 și 24 ani, media de vârstă fiind de 10,8 ani (SD $\pm 3,32$), prezentând o gamă largă a patologiei ortodontice.

Stabilirea diagnosticului s-a făcut pe baza examenului clinic, radiologic și a studiului de model.

În funcție de vârstă am stabilit patru grupe: 5-8 ani, 9-12 ani, 13-17 ani and 18-24 ani.

Metoda: Acordarea punctajelor IOTN s-a efectuat prin examinarea modelelor de studiu și a fotografiilor preterapeutice ale subiecților, în conformitate cu metodologia propusă de Richmond și colab. (1992) de la Victoria University of Manchester (1).

Această metodologie constă în stabilirea unui punctaj pentru fiecare dintre cele două componente AC și DHC ale indicelui.

Indicele de necesitate a tratamentului ortodontic (IOTN) clasifică anomaliile pe baza semnificației variatelor caracteristici ocluzale pentru sănătatea dentară a

unui individ și a deficitului estetic perceput, cu scopul de a identifica acei pacienți care vor beneficia cel mai probabil de pe urma tratamentului ortodontic (2).

Indicele include o componentă estetică și una de sănătate dentară.

Componenta estetică (AC) constă într-o scală de zece fotografii standard prezentând diferite nivele de atractivitate dentară, selectate de către persoane neprofesioniste (7,8,9) și notate de la 1 la 10 - gradul 1 reprezintă cea mai atractivă și gradul 10 cea mai puțin atractivă aliniere dentară. Punctajul reflectă deficitul estetic (Figura 1).

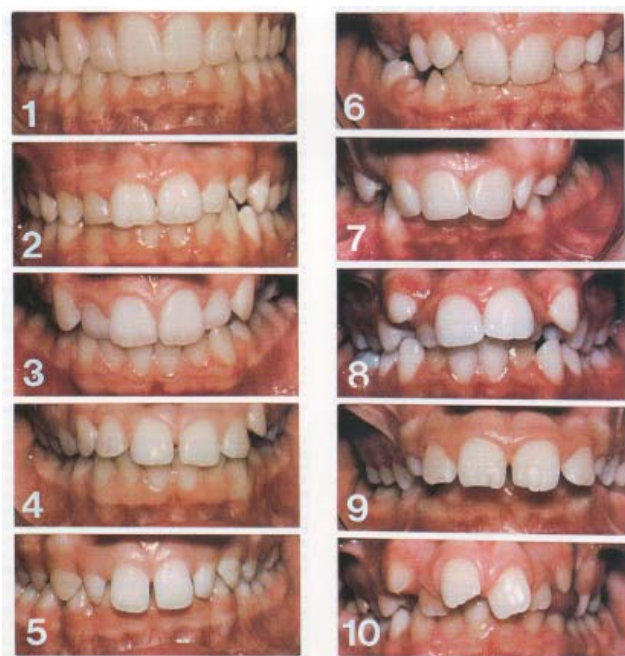


Fig. 1: Componenta estetică AC a IOTN (după Richmond și colab., 1992).

În funcție de punctajul acordat pentru componenta estetică, pacientul poate fi inclus în unul din gradele de necesitate de tratament din punct de vedere estetic (Tabelul 1).

Tabelul 1: Grade de necesitate a tratamentului în funcție de Componenta estetică (AC) a IOTN (după Richmond și colab., 1992).

gradul 1 sau 2	- nici o necesitate
gradul 3 sau 4	- necesitate ușoară
gradul 5, 6 sau 7	- necesitate moderată / la limită
gradul 8, 9 sau 10	- necesitate evidentă

Această componentă estetică, în afară de doza de subiectivism, prezintă și dificultăți practice deoarece nu include anomalii de clasa III sau openbite, fotografiile

limitându-se doar la unele anomalii de clasa I și la anomaliile de clasa II.

Componenta de sănătate dentară (DHC) reprezintă o sinteză a efectelor defavorabile ale anomaliilor asupra structurilor orale (2). Această componentă înregistrează diferitele caracteristici ocluzale ale unei anomalii care ar crește morbiditatea dentară și a structurilor parodontale. S-au stabilit cinci grade de necesitate de tratament (gradul 1 - nici o necesitate, gradul 2 - necesitate mică, gradul 3 - necesitate moderată (la limită), gradul 4 - necesitate mare și gradul 5 - necesitate foarte mare), în cadrul cărora diferitele caracteristici ale anomaliilor dento-maxilare (cum ar fi: overjet, overbite, openbite, ocluzia inversă și încrucișată, hipodonția, deplasările punctului de contact, incluziile dentare sau despicăturile) sunt subgruppate în funcție de gravitate (2,3).

Pentru a stabili limitele de includere în unul din cele cinci grade de necesitate de tratament, din punct de vedere al sănătății dentare, s-a recurs la așa numitele puncte "cut-off", astfel reducându-se subiectivitatea evaluării (10).

Așa de exemplu, un overjet (treaptă sagitală pozitivă) mai mare de 3,5 mm până la 6mm, dar cu buze competente, intră în gradul 2.a, semnificând o necesitate mică de tratament. Același overjet, dar cu incompetență labială este inclus în gradul 3.a - necesitate moderată (la limită). În situațiile în care se asociază mai multe anomalii ocluzale se va puncta doar cea mai gravă.

În studiul nostru am acordat fiecărui model de studiu un scor, atât pentru Componenta Estetică (AC) cât și pentru cea de Sănătate Dentară (DHC), și astfel am putut clasifica anomaliile în funcție de necesitatea de tratament, atât din punct de vedere estetic, cât și din punct de vedere al sănătății dentare.

Datele, au fost introduse într-un singur tabel de evaluare (Tabelul 2).

Pentru interpretarea datelor culese de la cei 111 subiecți, am folosit metodele de statistică descriptivă (programul de prelucrare SPSS for Windows), care oferă informații legate de ponderea, distribuția, frecvența și valorile medii ale parametrilor urmăriți.

Rezultate și discuții

Cei 111 pacienți au putut fi împărțiți pe grupe de vârstă, după cum reiese din tabelul 3. Numărul cel mai mare de pacienți (50,5% din lot) îl constituie grupa de vârstă 9-12 ani, așa numita fază a II-a a dentației mixte. Aceasta reprezintă vârsta la care părinții solicită frecvent consultația ortodontică a copiilor lor, alarmați de tulburările de erupție ale incisivilor și caninilor.

Tabelul 2: Fișa de evaluare a componentelor AC - DHC.

Nr. fișă	Nume pacient	Vârstă	Dentația	Clasa incisivă	Componenta estetică - AC		Componenta de sănătate dentară - DHC	
					gradul	necesitatea	gradul	necesitatea

Tabelul 3: Distribuția lotului pe grupe de vârstă.

varsta	nr.	
intre 5 si 8 ani	26	23.4
intre 9 si 12 ani	56	50.5
intre 13 si 17 ani	25	22.5
intre 18 si 24 de ani	4	3.6
Total	111	100.0

Analizând componenta estetică (AC) a IOTN la cele 4 grupe de vârstă (Figura 2), am remarcat că predomină subiecții cu o necesitate moderată (la limită) de tratament (gradele 5,6,7) pentru 3 din cele 4 grupe de vârstă. Procentul cel mai mare, 22,52% îl reprezintă grupa 9-12 ani, de fapt și cea mai importantă numeric, urmată de grupa 13-17 ani (9,01%).

Pentru grupa de vârstă 5-8 ani predomină o necesitate evidentă de tratament din punct de vedere estetic (gradele 8,9,10 - Tabelul 1).

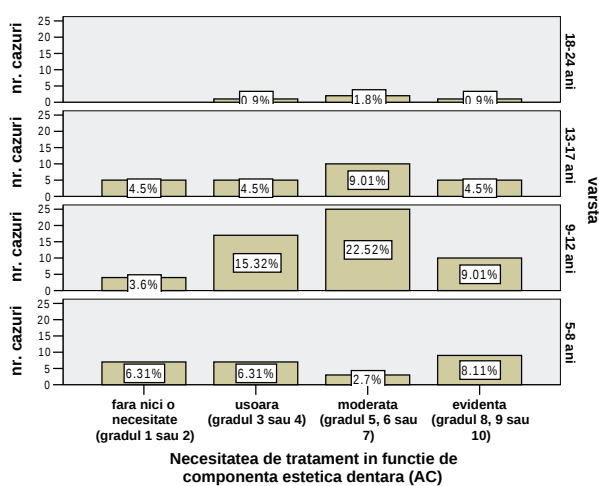


Fig. 2: Repartiția procentuală a pacienților în funcție de necesitatea de tratament din punct de vedere estetic (AC) pe grupe de vârstă.

În ceea ce privește a doua componentă a indicelui IOTN, DHC, am găsit o necesitate de tratament mare în cazul tuturor grupelor de vârstă, cu excepția celei de 5-8 ani (Figura 3).

Cel mai frecvent scor a fost 5.i (cuprinzând tulburări de erupție, tulburări de poziție dentară - înghesuiri, malpoziții - dinți supranumerari, persistența dinților temporari), urmat de 4.c (semnificând ocluzii inverse anterioare sau posterioare cu diferență mai mare de 2 mm între poziția de contact retrudată și poziția intercuspidată).

Urmărind corelația celor două componente ale IOTN, AC și DHC, am constatat că la un procent important de subiecți (24,32%) o necesitate moderată (la limită) din punct de vedere estetic se asociază cu o necesitate mare de tratament ortodontic din punct de vedere al sănătății dentare (Figura 4). Această corelație este evidentă mai ales la grupa de vârstă 9-12 ani (în 16,22% din subiecții acestei grupe).

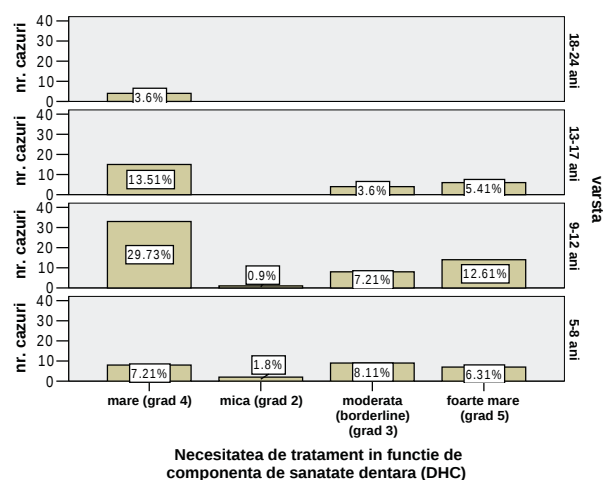


Fig. 3: Repartiția procentuală a subiecților în funcție de necesitatea de tratament din punct de vedere al sănătății dentare (DHC) pe grupe de vârstă.

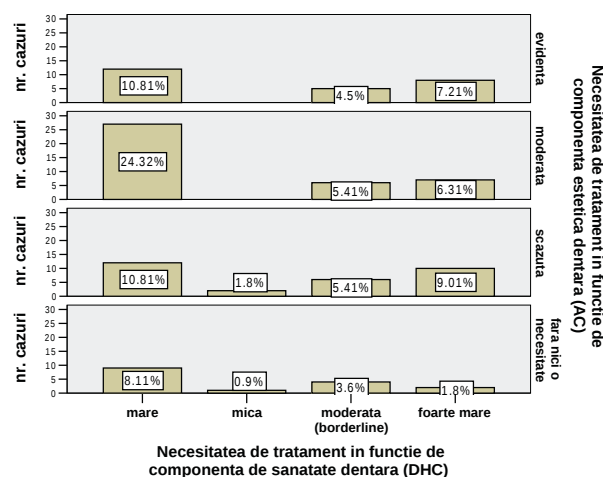


Fig. 4: Corelația procentuală a AC și DHC-IOTN.

Pentru exemplificare prezentăm un caz clinic.

P.D. (f.) de 9 ani, având următorul diagnostic inițial stabilit pe baza examenului clinic și complementar:

- scheletic: clasa II scheletică (confirmată de ANB=5° și AoBo=5mm) prin retrognație mandibulară, asociată unei hipodivergențe a bazelor osoase (FMA= 20), caracterizată la examenul clinic printr-un profil general și subnazal convex și un menton retruziv;
- dento-scheletic: proalveolie maxilară;
- dento-dentar: Ii=140° ↑ ca urmare a vestibulo-versiunii incisivilor maxilari;
- ocluzal: clasa II/1 Angle, cu un overjet de 9 mm;
- estetic: procheilie superioară;
- funcțional: aspirația buzei inferioare, deglutiție atipică.

Analiza fotografiilor și a modelelor de studiu inițiale și acordarea punctajelor corespunzătoare celor două

componente ale indicelui IOTN a permis cuantificarea necesității de tratament ortodontic. Astfel, pacienta se încadrează în gradul 9 din punct de vedere al deficitului estetic (componenta AC), respectiv gradul 4.a din punct de vedere al sănătății dentare (componenta DHC), ceea ce semnifică o necesitate mare de tratament, confirmând astfel indicația de tratament stabilită pe baza diagnosticului în acest caz.

P.D. 9 ani - IOTN preterapeutic.



AC = 9 → Necesitate evidentă de tratament

DHC = 4.a (Overjet crescut, mai mare de 6 mm dar mai mic sau egal cu 9 mm) → **Necesitate mare de tratament.**

P.D. 10 ani- IOTN reevaluat



AC = 4 → Necesitate ușoară de tratament

DHC = 2.a (overjet crescut, mai mare de 3,5 mm. dar mai mic sau egal cu 6 mm, cu buze competente) → **Necesitate mică de tratament.**

După un an de tratament s-a putut constata reducerea importantă a punctajelor celor două componente AC și DHC ale IOTN (implicit și a necesității reziduale de tratament).

Prin tratamentul cu aparat funcțional bimaxilar, s-au obținut rapoarte ocluzale molare și canine de clasa I, precum și reducerea overjetului, cu armonizarea profilului cutanat.

Există, în mod cert, o nevoie de a îmbunătăți criteriile de diagnostic și de a dezvolta o abordare comună în evalu-

area necesarului de tratament și a rezultatului acestuia, astfel încât pacienții care prezintă o prioritate mare să fie tratați de către practicieni competenți să conducă tratamentul la un standard înalt și cu stabilitate pe termen lung. Astfel, necesitatea implementării unor instrumente obiective de evaluare cantitativă a anomaliilor este o realitate de netăgăduit în practica ortodontică modernă, dovedită de multiplele cercetări în acest domeniu (1,2,4,5,6,7,8,9).

Concluzii

- IOTN permite identificarea potențialilor pacienți și cuantificarea necesității de tratament (din punct de vedere estetic și al sănătății dentare), în scopul stabilirii priorității pentru tratament ortodontic în serviciile finanțate public.

- În eșantionul nostru, procentul cel mai mare de subiecți (24,32%) a prezentat o necesitate moderată (la limită) din punct de vedere estetic, dar asociată cu o necesitate mare din punct de vedere al sănătății dentare.

- La grupa de vârstă 9-12 ani, acest tip de asociere a celor două componente s-a regăsit într-un procent de 16,22%.

- Privind sănătatea dentară, au fost frecvente scorurile mari de tipul 5.i, urmat de 4.c.

- În cadrul lotului studiat, am identificat un număr redus de subiecți prezentând o necesitate mică de tratament ortodontic (2,7%).

Bibliografie

1. PARKER W.S.: The HLD (CalMod) index and the index question. *Am.J.Orthod.Dentofac.Orthop.*1998;114:134-41;
2. RICHMOND S., O'BRIEN K., BUCHANAN I., BURDEN D.: An Introduction to Occlusal Indices. Mandent Press, 1992; 2-12;
3. MITCHELL L.: *An Introduction to Orthodontics*. Oxford University Press, 1996;1-15;
4. SEPPO JÄRVINEN: Indexes for orthodontic treatment need. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 120: 237-239;
5. COOPER S., MANDAL N. A., DIBIASE D., SHAW W. C.: The Reability of the Index of Orthodontic Treatment Need over Time. *Journal of Orthodontics* 2000; V27 N1: 47-53;
6. SHAW W.C., RICHMOND. S., O'BRIEN K.D.: The use of occlusal indices: A European perspective. *Am.J.Orthod.Dentofac. Orthop.* 1995;107:1-10;
7. R. EVANS, W. SHAW: Preliminary evaluation of an illustrated scale for rating dental attractiveness. *European Journal of Orthodontics* 1990; 9:314-318;
8. SHUE M., TE YEH, A-R. KOOCHKEK, VLASKALIC V.: The relationship of 2 professional occlusal indexes with patients perception of esthetics, function, speech and orthodontic treatment need. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2000; 118: 421-8;
9. Z.V.KOK, P. MAGESON, N.W.T. HARRADINE, A.J. SPROD: Comparing a quality of life measure and the aesthetic component of the index of orthodontic treatment need (IOTN) in assessing orthodontic treatment need and concern. *Journal of orthodontics* 2004;31:312-8;
10. P.H. BROOK, W.C. SHAW: The developement of an index of orthodontic treatment priority. *European Journal of Orthodontics* 1989; 11:309-320.

THE EFFECTS OF A NEW DEVELOPED FORMULA OF DENTAL BLEACHING GEL ON THE ENAMEL SURFACE

DIANA DUDEA¹, SABINA NEAMȚU², ADRIAN FLOREA¹, MĂRIOARA MOLDOVAN³, MÂNDRA BADEA¹, LAURA SILAGHI DUMITRESCU³, CODRUȚA NICOLA¹

¹University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

²Private practice office, Cluj-Napoca, Romania

³University Babeș-Bolyai, Institute for Chemical Research "Raluca Ripan" Cluj-Napoca, Romania

Summary

Objective. To assess the effects of an experimental bleaching gel containing 15% carbamide peroxide (CP) on the enamel surface by using scanning electron microscopy (SEM).

Material and methods. Two of the four quadrants of 7 extracted teeth were treated with an experimental bleaching gel containing 15% CP (S1) and a commercial product (Opalescence 15% PF-Ultradent) (S2) - total exposure time 112 hours; one quadrant (S3) was etched with 37% phosphoric acid gel for 40 sec; S4 was used as control. Afterwards, the enamel surface was examined by SEM.

Results. On the S1 and S2 quadrants were noticed either areas of unaffected enamel or zones characterized by a mild increase in the enamel porosity. There was no difference between samples S1 and S2. S3 fragments presented types I-III pattern of etching.

Key words: bleaching, carbamide peroxide, enamel, scanning electron microscopy.

STUDIUL EFECTELOR SECUNDARE ALE UNUI GEL EXPERIMENTAL DECOLORANT ASUPRA SMĂLȚULUI DENTAR

Rezumat

Obiective. Aprecierea, prin microscopie electronică de baleiaj, a efectelor produse pe suprafața smalțului de către un gel experimental cu conținut 15% în peroxid de carbamidă, comparativ cu un gel comercial cu același principiu activ.

Material și metodă. S-au secționat 7 dinți permanenți, integri, indemni în 4 segmente; două din segmente au fost tratate, pentru fiecare dinte cu gel experimental cu conținut 15% peroxid de carbamidă (S1), respectiv cu gel comercial cu același principiu activ (Opalescence 15% PF-Ultradent) (S2) - timp total de expunere 112 ore, simulând un protocol clinic de aplicare a materialelor pe bază de peroxizi; segmentele S3 au fost gravate cu gel cu conținut în acid fosforic 37% timp de 40 sec, iar segmentele S4 au fost menținute ca martori. Suprafața smalțului a fost analizată prin microscopie electronică de baleiaj.

Rezultate. La nivelul segmentelor S1 și S2 s-au identificat fie arii de smalț neafectat, fie zone ce sugerează o ușoară creștere a porozității smalțului. Nu s-au observat diferențe între segmentele S1 și S2 aparținând aceluiași dinte. În cazul segmentelor S3 s-au obținut imagini de demineralizare tip I-III.

Cuvinte cheie: tratamente de albire dentară, peroxid de carbamidă, smalț, microscopie electronică de baleiaj.

Introduction

Among the techniques which aim to improve the tooth colour, dental bleaching is, probably, the most popular, being considered simple, conservative and effective, as compared to other treatments indicated for dental discoloration [1,2,3]. There are many products and techniques which can be used, mainly based on the oxidative properties of hydrogen peroxide (HP), which interacts with macromolecules of pigments in the enamel and dentine [4,5]. The protocols vary according to active ingredients (HP or it's derivate - CP), by the concentration in HP (3-35%), by the pharmaceutical form (gel, liquid) and by the exposure time to bleaching agents. At home tray bleaching is one of the most frequently used methods, usually in combination with 10-15% CP gel [6,7,8].

Many studies are oriented towards the efficiency of bleaching and maintenance of the results over time [5,9,10,12,13]. On the other hand, a great deal of research aims to assess the secondary effects of the bleaching materials: on the surface texture, hardness, wear resistance and chemical composition of the enamel and dentin, on the tooth pulp and oral mucosa, tooth sensitivity and other restorative materials [3,11,14,15,16,17,18].

Objective

The aim of this study is to assess the effects of an experimental bleaching gel containing 15% CP as compared to a similar product (Opalescence 15% PF-Ultradent), on the enamel surface of human teeth, by using scanning electron microscopy (SEM).

Material and methods

Seven extracted permanent human, decay-free teeth were used in this experiment. The anatomical root was covered in self-curing acrylic resin (Duracryl, Spofa), in order to section the anatomic crown bucco-lingual and mesio-distal, into four quadrants, with a low speed diamond saw (Isomet, Buehler LTD, Lake Bluff, IL, USA), under water lubrication.

Two of the four quadrants were treated with an experimental bleaching gel containing 15% CP and a commercial product (Opalescence 15% PF-Ultradent) (S_1 and S_2 , respectively), for 8 hours per day, 14 days; this regimen was applied in order to simulate a clinical protocol of "at-home" bleaching. One quadrant (S_3) was etched with 37% phosphoric acid gel for 40 sec, and the last quadrant was used as control (S_4).

During the active periods of bleaching – gel application, the teeth segments were stored in artificial saliva (50mmol/l KCL, 1.5 mmol/l Ca, 0,9 mmol/l PO_4 , 20mmol/l tri-hydroxymethylamino- methane buffer at pH 7,0) [19,20].

At the end of the exposure period, the enamel was coated with a thin layer of silver atoms inside an EVP-2 Coater - by melting and evaporation of the metallic silver

in a tungsten basket - under high vacuum. The samples were examined in a JEOL JSM-25 Scanning Microscope at 30 KV acceleration voltage and 2000 $\times$ magnification. Photographs were taken and the images were evaluated by two calibrated, independent observers and scored as follows:

1. smooth, normal enamel; 2. fissures on the enamel surface; 3. images of mildly increased porosity; 4. images of exposed enamel prism and dissolution type I-III .

When the indicated scores did not match, the highest value was taken into account.

Results

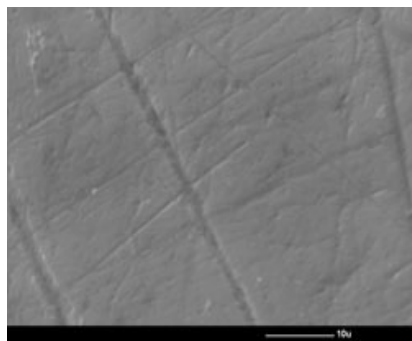
The scores are presented in table 1.

Tooth	1	2	3	4	5	6	7
S_1	2	2	3	3	3	3	1
S_2	2	3	3	2	2	3	1
S_3	4	4	4	4	4	4	4
S_4	1	3	2	3	2	2	1

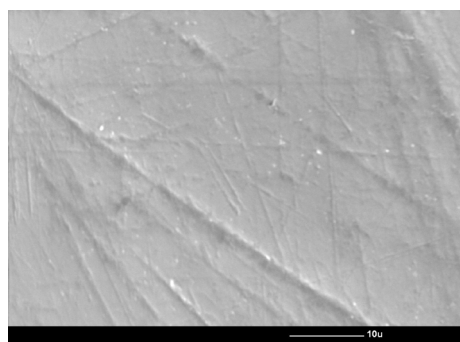
On the S_1 samples, scores 3 (4 times), 2 (twice) and 1(once) were attributed; on the S_2 samples, scores 3 and 2 (3 times each) and 1 (once) were attributed; on the S_3 samples only scores 4 were attributed and on the control samples – S_4 - scores 1 (twice), 2 and 3 (3 times each) were indicated.

Two types of situations were noticed on the S_1 and S_2 samples:

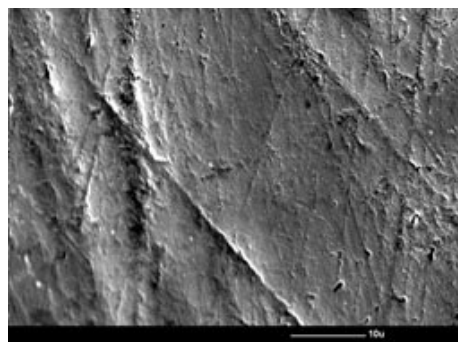
a. Areas of enamel with no differences in the morphology of the tooth surface, when compared to the control corresponding quadrant (S_4). The same pattern was observed, on both the control and the bleached samples; sometimes irregularities as fissures were noticed, but they did not seem to be generated by the bleaching, since similar images were found often on the control enamel, as well. (Fig 1 a, b, d).



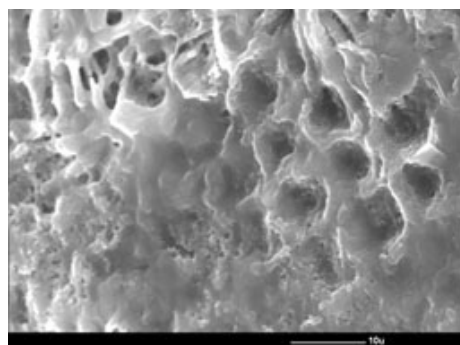
a.



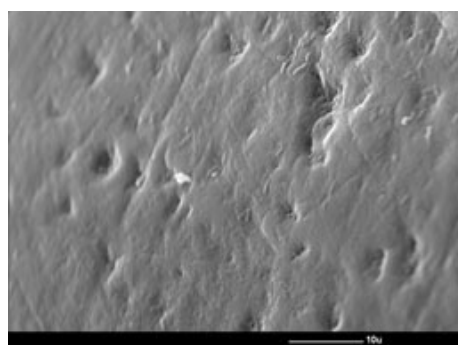
b.



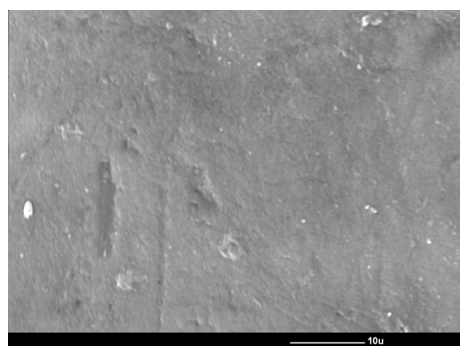
a.



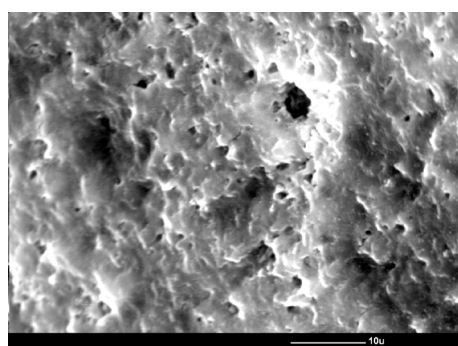
c.



b.



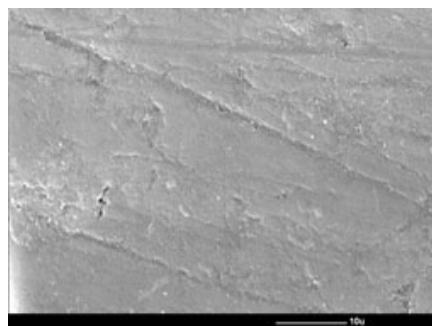
d.



c.

Fig 1. Tooth 1. **a.** S_1 treated with experimental gel (score 2); **b.** S_2 treated with Opalescence 15%PF (score 2), **c.** S_3 treated with 37% phosphoric gel (score 4); **d.** S_4 control sample (score 1).

b. Areas characterized by deeper grooves, generating a more variable appearance of the enamel surface, suggestive for increase in enamel porosity (Fig 2. a, b, d). No difference between the samples S_1 and S_2 , treated with the two types of bleaching gel were noticed.



d.

Fig.2. Tooth 6. **a.** S_1 (score 3); **b.** S_2 (score 3); **c.** S_3 (score 4); **d.** S_4 (score 2).

On the S₃ samples - treated with 37% phosphoric gel – important areas of dissolution were observed, which involved either the center, or the periphery of the enamel prisms, generating characteristic patterns of etching (type I-III) (fig 1c, 2c).

Discussions

The effect of the bleaching agents on the enamel surface is a controversial issue and the results of the experiments are influenced by a multitude of variables.

One of them is the methodology of the study. Some of the experiments are performed in vitro, on extracted teeth, fragments of extracted teeth or samples of bovine enamel or dentine [17]. There are also in vivo studies, on teeth with indication for extraction or studies conducted by making replicas of the teeth [18]. In this respect, the size of enamel samples and the status of the tooth (erupted/ unerupted, young/ adult teeth) may differ.

In our study, adult, decay-free, erupted teeth were used; this may explain the occasional fissures on the enamel surface, aspects which were not influenced by the exposure to bleaching agents, since they were observed on the control samples as well.

Other factors correlated with variations in reported effects of the bleaching agents depend on the composition and the concentration of active ingredients in the bleaching materials.

“At-home bleaching” or “night guard vital bleaching” uses 10-15% CP gel (equivalent in HP 3,35%-5,4%), maintained in custom trays on dental arches 4-8 hours/day. We investigated the effect of two bleaching gels containing 15% CP on enamel surface (Opalescence 15% PF and experimental gel). Our results are similar with other studies, which indicate slight surface changes on the enamel treated by this method, consisting in **mildly increased depth** of enamel irregularities [15,21].

According to other studies, enamel surface remains intact and unaffected by 10-15% CP [2,5,6]; in this respect, the nightguard vital bleaching techniques with products containing the above mentioned concentration in CP appear to be safe and effective.

However, several studies of scanning electron microscopy performed on bleached human enamel, indicate focal areas of shallow erosion, developed in human teeth exposed to CP gels and, furthermore, suggest that in long term they could be the cause of abrasion or cusp fractures, mainly in restored, weakened teeth [16,18,22]. Alternative bleaching treatments involve higher concentration of CP (35-37%), which indicated variable results from mildly changed areas of interprismatic dissolution to significant changes in the enamel, including loss of the aprismatic layer, exposure and demineralization of enamel prisms and pitting [17].

On the other hand, 35% HP used in the regimen of “in office bleaching” is often correlated with erosion

or intraprismatic enamel structure dissolution, increased porosity, precipitate deposition, removal of the aprismatic layer and exposure of the enamel prisms [16,18].

The 37% phosphoric acid is used in dentistry for etching the enamel and dentine in order to enhance the adhesion of restorative materials (composite resins). It generates a porous surface, due to the selective dissolution of apatite crystals from the enamel prisms. According to the orientation of the dissolved crystals, several pattern of etching are described: type I - the crystals belonging to the center of prisms are involved, type II - is generated by the dissolution of the crystals from the periphery of the prism, while type III indicates an irregular pattern of demineralisation [23].

The scale we used for coding the images of the enamel surface was a modified version of the model presented by Basting [24], which is a yes-no score system, based on the recorded changes. Our score system is a more complex one, which allows a quantification of the changes and try to identify the enamel samples which presents defects non-induced by the treatment.

In our study, a quadrant of each tooth was treated with 37% etching, in order to observe the aspect of the etched enamel, as compared to the bleached surfaces. Important differences were noted between the two types of treatment.

Another factor, which may influence the final effects of bleaching on enamel surface, is the immediate remineralizing effect of saliva. The potential of saliva and fluoride ions present in oral care substances to balance the demineralisation and remineralisation process is recognized [16]. In our study, we used artificial saliva to store the samples between the exposure periods - this may decrease the superficial erosion and it might favour remineralization of the enamel surface since it contains calcium and phosphate, but it's remineralization potential is not equivalent to natural saliva, under in vivo conditions [16]. A limitation of our study is the lack of results considering the aspects of the enamel surface after several weeks of storage in saliva at the end of the bleaching.

Conclusions

1. A protocol which simulated “at home bleaching”, with two types of 15% peroxide carbamide gel, indicated either no effects, or minor alteration of the enamel surface, consisting in areas with deeper grooves.
2. Under the same regimen of exposure, there was no difference between the enamel surface of the samples treated with experimental gel as compared with those treated with Opalescence 15% PF.
3. 37% phosphoric acid gel generated areas of erosion organized in patterns type I-III.

Acknowledgements: This study was supported by Ministry of Education and Research, Grant Viasan CEEEX, 152/2006.

References

1. GOLDSTEIN RE, GARBER DA. *Complete Dental Bleaching*, Quintessence Publ, Chicago, 1995.
2. GREENWALL L. *Bleaching Techniques in Restorative Dentistry*, Martin Dunitz, London, 2001.
3. TAHER NM. The Effect of Bleaching Agents on the Surface Hardness of Tooth Colored Restorative Materials. *J Contemp Dent Pract*. 2005; (6)2: 018-026.
4. PINHEIRO JUNIOR EC, FIDEL RAS, CRUZ FILHO AM, SILVA RG, PECORA JD. In vitro Action of Various Carbamide Peroxide Gel Bleaching Agents on the Microhardness of Human Enamel. *Braz Dent J*. 1996; 7(2): 75-9
5. BERGA-CABALLERO A, FORNER-NAVARRO L, AMENGUAL-LORENZO J. At-home vital bleaching: a comparison of hydrogen peroxide and carbamide peroxide treatments. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E94-9.
6. HAYWOOD VB. History, safety and effectiveness of current bleaching techniques and applications of the nightguard vital bleaching technique. *Quintessence Int* 1992; 23: 471-488.
7. TURKER SB, BISKIN TJ. Effect of three bleaching agents on the surface properties of three different esthetic restorative materials. *J Prosthet Dent* 2003; 89: 466-73
8. KELLEHER MGD, ROE FJC. The safety-in-use of 10% carbamide peroxide (Opalescence) for bleaching teeth under the supervision of a dentist. *Brit. Dent. Journ.* 1999; 187: 190-194
9. JOINER A. Tooth color: a review of the literature. *Journ Dent*. 2004; 32 (Suppl 1): 3-12
10. ZANTER C, DERDILOPOULOU F, MARTUS P, KIELBASSA AM. Randomized clinical trial on the efficacy of 2 over-the-counter whitening systems. *Quintessence Int*. 2006; 37: 695-706
11. BROWNING WD, CHAN DCN, FRAZIER KB, CALLAN R S, BLALOCK JS. *Quintessence Int*. 2004; 35: 693-7
12. DIETSCHI D, ROSSIER S, KREJCI I. In vitro colorimetric evaluation of the efficacy of various bleaching methods and products. *Quintessence Int*, 2006; 37: 515-526,
13. WIEGAND A, VOLLMER D, FOITZIK M, ATTIN R, ATTIN T. Efficacy of different whitening modalities on bovine enamel and dentin. *Clin Oral Invest*. 2005; 9: 91-97.
14. GIANNINI M, SILVA AP, CAVALLI V, PAES LEME AF. Effect of carbamide peroxide-based bleaching Agents containing fluoride or calcium on Tensile strength of human enamel. *J Appl Oral Sci*. 2006; 14(2): 82-7
15. WORSCHCH CC, RODRIGUES JA, MARTINS LRM, AMBROSANO GMB. In vitro evaluation of human dental enamel surface roughness bleached with 35% carbamide peroxide and submitted to abrasive dentifrice brushing. *Pesqui Odontol Bras* 2003; 17(4): 342-8
16. MIRANDA CB, PAGANI C, BENETTI AR, DA SILVA MATUDA F. Evaluation of the bleached human enamel By scanning electron microscopy. *J Appl Oral Sci* 2005; 13(2): 204-11.
17. CAVALLI V, ARRAIS CAG, GIANINNI M, AMBROSANO GMB. High-concentrated carbamide peroxide bleaching agents effects on enamel surface. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2004; 31(2): 155-159.
18. BERGA-CABALLERO A, FORNER-NAVARRO L, AMENGUAL-LORENZO J. In vivo evaluation of the effects of 10% carbamide peroxide and 3.5% hydrogen peroxide on the enamel surface. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12:E404-7
19. SERRA MC, CURY JA. The in vitro effect of glass-ionomer cement restoration on enamel subjected to a demineralization and remineralization model. *Quintessence Int*. 1992; 23(2): 143-7.
20. RODRIGUES JA, OLIVEIRA GPF, AMARAL CM. Effect of thickener agents on dental enamel microhardness submitted to at-home bleaching. *Braz Oral Res* 2007; 21(2): 170-5
21. LEONARD RH, EAGLE GC, GARLAND GE, MATTHEWS KP, RUDD AL, PHILLIPS C. Nightguard Vital Bleaching and Its Effect on Enamel Surface Morphology. *J Esthet Restor Dent* 2001; 13: 132-139
22. LLENA MC, FORNER L, FAUS VJ, FERNÁNDEZ A. Efect de deux agents pour blanchiment sur la surface de l'émail. Etude in vitro. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol et Odontol* 1992; 35: 117-20.
23. TEN CATE AR. *Oral Histology. Developement, Structure, and Function*. 4th Ed. Mosby, St.Louis, 1994
24. BASTING R. T., RODRIGUES A. L., SERRA M.C. Micromorphology and surface roughness of sound and demineralized enamel and dentin bleached with a 10% carbamide peroxide bleaching agent, *Am J Dent*, 2007, 20(2): 97-102.

EVOLUȚIA IMUNITĂȚII ȘI ÎNCĂRCĂTURII VIRALE, ÎN CAZ DE IMUNOSUPRESIE ȘI HEPATITĂ ACUTĂ VIRALĂ B, FORMA SEVERĂ, SUB TRATAMENT CU LAMIVUDINĂ

IONEL CIUTICĂ¹, AMANDA RĂDULESCU¹, VIRGINIA ZANC¹,
DOINA ȚĂȚULESCU¹, MIRELA FLONTA²

¹Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca, România

²Laboratorul Clinicii de Boli Infecțioase, Cluj-Napoca, România

<iciutica@personal.ro>; <aradulescu@umfcluj.ro>; <zancvirginia@yahoo.com>;
<doinatatu@upcnet.ro>

Rezumat

Prezentăm evoluția imunității, încărcăturii virale și a celei clinice, la o pacientă de 42 de ani cu hepatită acută virală B formă severă și imunosupresie instalată după chimioterapie antineoplazică. Statusul imun, cuantificat prin determinarea limfocitelor T-CD4, T-CD8 și a raportului T-CD4 / T-CD8, era scăzut la 16 zile de la debutul hepatitei, în timp ce încărcătura virală (AND-HBV) și hepatocitoliza erau crescute (citoliza hepatică este rezultatul acțiunii directe a virusului B). Bolnava a fost tratată cu lamivudină, 100 mg/zi, din momentul apariției semnelor clinice și de laborator caracteristice pentru o hepatită acută B severă, tratament efectuat peste 18 luni. La 4 zile de la debutul tratamentului anti-viral starea clinică se ameliorează, la 8 luni se produce seroconversia în sistemul "HBe", iar la 40 zile AND-HBV este nedetectabil în ser. Antigenul "HBs (Ag HBs) rămâne pozitiv și după 18 luni. În evoluție limfocitele T cresc progresiv, citoliza hepatică este rezultatul mecanismului mixt (imunitar-viral), predomină cel imunitar.

Cuvinte cheie: imunosupresie, hepatită acută B severă, dinamica imunității, încărcăturii virale, lamivudină.

THE EVOLUTION OF THE IMMUNITY AND THE VIRAL LOAD IN A CASE OF ACUTE VIRAL HEPATITIS B OCCURRING IN AN IMMUNOSUPPRESSED PATIENT TREATED WITH LAMIVUDINE

Summary

We present the evolution of the immune parameters, viral load and the clinical picture of a severe acute viral hepatitis (AVH) type B occurring in a 42-year female patient immunosuppressed after chemotherapy for breast cancer. The immune status evaluated at 16 days after the onset through measuring lymphocyte T subsets CD4, CD8 and the ratio CD4/CD8 demonstrated immune suppression in contrast with increased ALAT and viral load levels (interpreted as direct cytopathic effect of the hepatitis B virus). She was treated with lamivudine, 100mg/day, for 18 months from the onset of the clinical and laboratory features of severe acute viral hepatitis type B. After only four days of treatment with lamivudine the clinical status improved and at 40 days the viral load DNA-HBV was undetectable. Seroconversion of HBe Ag to HBe Ab occurred at 8 months, the patient remained HBs Ag positive at 18 months. In evolution, the subsets of lymphocytes progressively increased and we interpret the liver cell injury related mainly to the effect of the immune response and less to the direct virus activity.

Key words: immunosuppression, severe acute viral hepatitis B, viral load immune status, lamivudine.

Introducere

Infecția cu virus hepatitic B reprezintă o mare problemă de sănătate publică. Se apreciază că o treime din populația globului a trecut prin infecția cu HBV, iar 400 000 000 sunt infectați cronic cu HBV (1,2). În ceea ce privește mortalitatea, infecția cu HBV produce anual 1 milion de decese. În Europa, HBV infectează anual 1 milion de persoane, din care aproximativ 90 000 devin purtători cronici de virus (3,4). Se apreciază că riscul de cronicizare la nou-născut (transmitere materno-fetală) este de 90%, la copiii sub 5 ani 20 – 40% și de 5 – 10% la adult (5).

Multă vreme, în fața unei hepatite acute virale B formă severă, tratamentul patogenetic reprezenta singura alternativă, cu rezultate nu întotdeauna cele scontate.

Existența la ora actuală a unor antivirale B constituie o speranță pentru bolnav și medicul curant. Terapia antivirală este unanim acceptată pentru hepatita cronică cu HBV, un tratament pentru hepatita acută virală B, ce întâmpină însă rezistență, nejustificată după opinia noastră.

Răspunsul imun al organismului în încercarea de limitare a infecției cu HBV, răspuns care în anumite circumstanțe poate fi foarte agresiv iar hepatocitoliza crescută, creează premisele evoluției spre o insuficiență hepatică (I.H.). În situația în care s-ar asocia, acest răspuns imun unui tratament antiviral, evoluția cazului ar putea fi cu totul alta.

Acest raționament a stat la baza studiului pe care-l vom prezenta.

Obiective

Studiul nostru a avut următoarele obiective:

1. Analiza în dinamică a statusului imun și încărcăturii virale (ADN-HBV) la o pacientă cu imunosupresie prin chimioterapie antineoplazică.

2. Evaluarea impactului terapiei antivirale (anti HBV) cu lamivudină, asupra statusului imun al gazdei, încărcăturii virale B (AND-HBV) și evoluției clinice.

Material și metodă

A fost luată în studiu, timp de peste peste 18 luni, o bolnavă cu hepatită acută virală B formă severă, pacientă care se afla după tratament medicamentos antineoplazic, la care s-au urmărit: dinamica valorilor limfocitelor T-CD4, CD8, a raportului CD4/CD8, markerii replicării HBV (AgHBs, AgHBe, DNA-HBV, AcHBc IgM), momentul seroconversiei în sistemul "HBe" (Ac HBe), transaminazele ALAT(TGP), factorii de sinteză hepatică și evoluția clinică, sub tratament cu lamivudină. Limfocitele CD4 și CD8 au fost determinate prin flowcitometrie PAS Partec. Ag HBs, Ag HBe, Ac HBe și IgM HBc s-au determinat prin metoda ELISA. Pentru evidențierea cantitativă a ADN-HBV s-a folosit tehnica PCR Amplicor Roche.

Cazul a fost încadrat într-o formă severă de hepatită virală B pe baza următoarelor considerente:

a. clinic:

- agravarea manifestărilor clinice de la debutul hepatitei (astenie pronunțată, adinamie, grețuri, vărsături, anorexie etc.) și prezența altora: scăderea în dimensiuni a ficatului, intensificarea icterului, flapping-tremor, factor hepatic, sindromul hemoragipar (epistaxis, gingivoragii etc.), semne neuropsihice (agitație, somnolență diurnă, insomnie nocturnă etc.);

b. de laborator:

- investigații hematologice: hemograma (prezența anemiei, leucocitozei, neutrofiliei etc.), coagulogramă agravată, trombocitopenie, hipofibrinogenemie;

- modificări biochimice: prezența sindromului citolitic și de colestază, hipoalbuminemia, hipoglicemia, sindrom de retenție azotată, modificări hidro-electrolitice și acido-bazice (hiponatremia, hipo sau hiperpotasemia, acidoza).

Caz raportat

Pacientă în vârstă de 42 ani, din mediul urban, aflată în evidența Institutului Oncologic Cluj pentru un carcinom ductal invaziv la nivelul sânelui stâng, prezentându-se pentru al 4-lea ciclu de chimioterapie, se constată: o stare generală alterată, astenie, adinamie, grețuri, mialgii, inapetență, cefalee și dureri abdominale difuze, simptome care au debutat anterior cu 7 zile.

Formațiunea tumorală era în remisie parțială.

Probele de laborator arată: trombocitopenie ($Tr = 99\ 000/\mu l$), sindrom de hepatocitoliză ($TGP, ALAT = 1778\ u/l$), alterarea factorilor de coagulare ($TQ = 23''$, $IP = 53,3\%$), bilirubina (B) și fosfataza alcalină (FA) cu valori normale. S-a recomandat internarea în serviciul nostru. Obiectiv, bolnavă anicterică, cu hepatomegalie la 2 cm sub rebordul costal (lobul stâng), consistența mai crescută și sensibilitate la palpare.

La 5 zile de la spitalizare apar simptomele și semnele clinice ale unei hepatite acute severe, cu apariția icterului intens ($BT = 9,61\ mg/dl$, $B_p = 5,78\ mg/dl$), hepatocitoliza în creștere ($TGP = 2900\ U/l$), $TQ = 24,6''$. Se constată de asemenea o scădere a $IP = 46,5\%$ și a trombocitelor ($Tr = 58\ 000/\mu l$), markerii virali; Ag HBs(-), IgM HBc (-), Ac HVC(-), excluzându-se totodată alte virusuri cu tropism hepatic.

Într-o astfel de evoluție, singurul antiviral oral existent pe piață este lamivudina (achiziționat de către pacientă), care s-a administrat în doză de 100 mg/zi timp de peste 18 luni. Acestei terapii i s-au adăugat: hepatotrope, vitamina K, arginină-sorbitol, plasmă, antibiotic. După 4 zile de la inițierea acestui tratament și la 9 zile de la internare, simptomele se ameliorează parțial, însă icterul se intensifică ($BT = 10,66\ mg/dl$), scade $TGP = 1012/\mu l$, se menține alterarea timpilor de coagulare ($TQ = 24,9''$, $IP = 45,9\%$); în plus se constată: acidoză ($Ra = 18\ mEq/l$), hiposodemie ($Na = 130\ mEq/l$), creșterea FA = 330 u/l). S-au corectat: acidoza, hiposodemia, factorii de coagulare.

La 13 zile de la administrarea lamivudinei, sindromul

de hepatocitoliză scade (TGP = 262 u/l), se ameliorează timpii de coagulare (TQ = 19", IP = 69,2%), markerii pentru HBV sunt pozitivi în ser, Ag HBs (+) (Testul rapid), Ig MHBc (+).

AND-HBV s-a examinat la 30 zile de la debutul bolii (din motive materiale), constatându-se valori crescute (AND-HBV = 3270 copii/ml). Limita de detecție a metodei de lucru este de 200 copii/ml). Se explorează totodată, statusul imun al bolnavei, la 16 zile de la debutul bolii (cauze obiective), cuantificându-se: CD4 = 121/μl, (N = 380-1080/ μl, de 3,14 ori mai mici), CD8 = 255/μl (N = 370 – 1070/ μl, de 1,45 ori mai mici), CD4/CD8 = 0,47 (N = 0,6-1,6), de 1,5 ori mai mic, decât valoarea minimă normală (Fig. 1).

Ecografia abdominală consemnează: "Hepato-megalie, LD = 15 cm, LS = 10 cm, ecogenitate crescută cu atenuare posterioară, fără imagini focale, fără dilatări de căi biliare intrahepatice, colecist cu pereții îngroșați cu dublu contur, pancreas și splină în limite normale".

După 40 de zile de tratament antiviral, AND-HBV este nedetectabil (limita de detecție a metodei de lucru este de 60 UI/ml; nr. copii/ml = nr.U.I. x 5.26), iar la 7 luni și 12 luni, subpopulațiile de limfocite T și raportul CD4/CD8, în creștere (Fig. 1).

Ag HBs rămâne pozitiv, la 8 luni de tratament antiviral, se constată o seroconversie în sistemul "HBe" (apar Ac HBe). Evoluția clinică este favorabilă, ficatul la rebordul costal, consistență de organ, ecografic fără modificări.

Discuții

Cazul prezentat, de sex feminin, era în tratament cu citostatice pentru un carcinom ductal invaziv la nivelul sânelui stâng. Pacienta dezvoltă o hepatită acută virală B, formă severă, după al 3-lea ciclu de chimioterapie. Hepatita a fost încadrată într-o formă severă, pe baza considerentelor clinice și de laborator, enunțate la partea introductivă.

Constatăm din analiza cazului că inițial Ag HBs și IgM HBc sunt negativi, ceea ce s-ar explica prin prinderea acestora în complexe imune. În ceea ce privește statusul imun al gazdei se constată o imunosupresie accentuată exprimată prin valori scăzute ale: CD4 (de 3,14 ori), CD8 (de 1,45 ori) și raportul CD4/CD8 (de 1,5 ori), mai mici decât valoarea minimă normală, chiar și la 16 zile de la debutul bolii.

Ulterior statusul imun crește în dinamică. Hepatocitoliza crescută la debutul bolii, pe fondul unei imunosupresii accentuate, ne determină să ne punem întrebarea: prin ce mecanism s-a produs aceasta? Dacă încărcarea virală (AND-HBV) la 30 de zile de la debutul bolii are încă o valoare foarte mare, numai acțiunea directă a HBV asupra hepatocitelor ar explica această hepatocitoliză. În evoluția hepatitei, intervin și mecanismele imune (deja crescute) în hepatocitoliză. Prin administrarea lamivudinei, replicarea virală scade, deci și hepatocitoliza (determinată

preponderent prin creșterea progresivă a statusului imun care intervine în procesul patologic) (6).

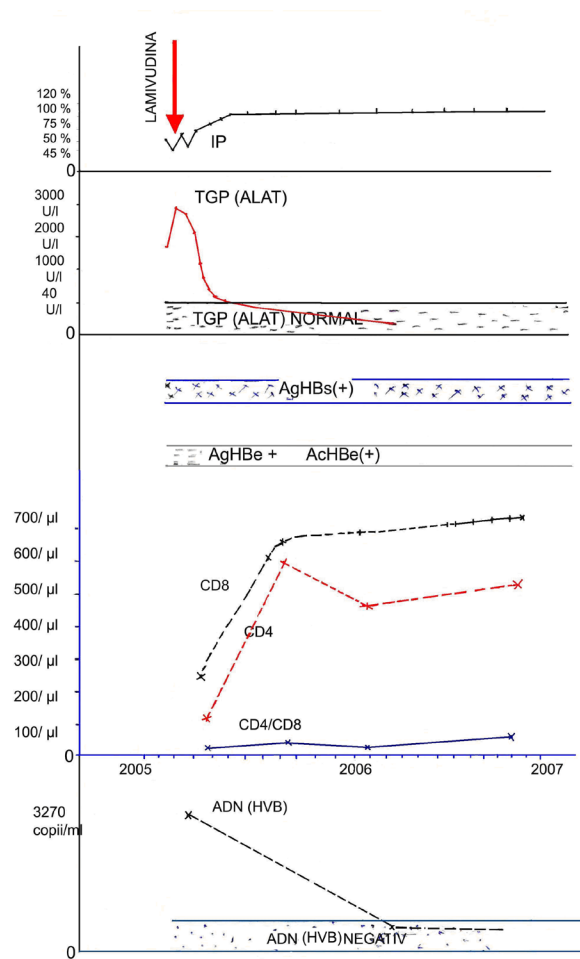


Fig. 1.

Evoluția infecției cu virusul B este rezultatul interacțiunii dintre factorii virali și mecanisele imune de control ale replicării virale, puse în joc de către gazdă.

Ficatul este sediul populației celulare implicate în generarea răspunsului imun înăscut: celulele Killer naturale (NK), celulele T Killer naturale (NKT) și macrofagele rezidente (celulele Kupffer) (7,8,9). Controlul infecției virale și eradicarea acestora se realizează prin răspunsul imun adaptativ, reprezentat de imunitatea mediată celular (celulele T, CD4⁺ helper și T-CD8-citotoxice) (10,11). În consecință, putem afirma că hepatocitoliza s-a produs preponderent, în prima parte a evoluției bolii, prin acțiunea directă a HBV și prin mecanism mixt (viral-imunitar) ulterior.

La 5 zile de la spitalizare în serviciul nostru, datorită formei grave de evoluție a hepatitei, deși Ag HBs și IgM HBc sunt negativi, se introduce tratamentul antiviral cu lamivudină, 100 mg/zi. La baza deciziei noastre au stat datele din literatură în care se precizează că cea mai frecventă etiologie virală implicată într-o hepatită

severă fulminantă, o reprezintă HBV (13). După debutul tratamentului cu lamivudină se constată o scădere treptată a hepatocitolizei, cu ameliorarea timpilor de coagulare, AND-HBV este nedetectabil după 40 de zile de tratament, iar subpopulațiile de limfocite T cresc progresiv, apare seroconversia în sistemul "HBe", iar Atg HBs rămâne pozitiv și după 18 luni de tratament.

Se cunoaște faptul că lamivudina este tratamentul antiviral preferat la pacienți imunosupresați sau sub chimioterapie antineoplazică, care au o hepatită cronică cu HBV (12). Lamivudina are acțiune la nivelul reverstranscriptazei, cât și în stadiul de acțiune al AND-polimerazei pentru sinteza AND parțial dublu catenar. De asemenea, lamivudina inhibă completarea sintezei catenei duble AND, cu impact asupra formării AND-ului circular închis covalent (ccc AND) (14). Conferința de Consens a Societății Române de Gastroenterologie a fixat durata tratamentului cu lamivudină în hepatita cronică B la 2 ani (15).

În hepatita acută virală B nu există un protocol antiviral, există doar studii reduse de aplicare a tratamentului pe loturi restrânse de pacienți. Rezultatele pozitive obținute în tratamentul cu lamivudină în hepatitele cronice, precum și cele din acest caz, ne îndreptățesc să formulăm ideea că aceasta reprezintă o necesitate cel puțin pentru formele severe de hepatită acută virală B.

Concluzii:

1. Într-o hepatită acută virală B, formă severă, la pacienții imunosupresați, hepatocitoliza este rezultatul preponderent al acțiunii directe a HBV asupra hepatocitului.

2. Administrarea lamivudinei reprezintă o alternativă terapeutică având ca rezultat evoluția favorabilă a cazurilor.

3. În scopul prevenirii reactivării HBV, la cazurile purtătoare de Ag HBs, care trebuie tratate cu imunosupresoare pentru o altă afecțiune, se recomandă administrarea unui anti HBV.

Bibliografie

1. FATTOVICH G, Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47-58.
2. LEE WM. Hepatitis B virus infection. *N.Engl. J. Med.* 1997; 337: 1733-1745.
3. ALTER MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *Proc EASL International Consensus Conference on Hepatitis B.* Genova 2002.
4. KANE M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995; 13 (suppl 1): 547-549.
5. TEOEK, LOK ASF. Epidemiology, transmission and prevention of hepatitis B virus infection. *Up-To-Date Online*, 2003.
6. NAIR SN, PERILLO RP. Hepatitis B and D. In: Zakim D, Boyer ThD (eds). *Hepatology. A textbook of liver disease.* Philadelphia: Saunders 2003: 959-1016.
7. LOK ASF. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *J. Hepatol* 2000.
8. FRRARI C, MISSALE G, BONI C, URBANI S. immunopathogenesis of hepatitis B. *Proc EASL International Consensus Conference on Hepatitis B.* Geneva 2002.
9. REHERMAN B. Immune responses in hepatitis B virus infection. *Semin Liv Dis* 2003; 23: 21-27.
10. LONZAVECCHIA A, SALLUSTO F, Dynamics of T lymphocyte response: intermediates, effectors and memory cells. *Science* 2000; 290: 92-97.
11. VON ADRIAN UH, MACKAY CR. T cell function and migration. Two sides of the same coin. *N. Engl J. Med* 2000; 343: 1020-1034.
12. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13 – 14 sept. 2002, Genova *J. Hepatol* 2003; 38: 533-540.
13. VĂTĂ A, MIFTODE EGIDIA, MIHALACHE DOINA, FLOAREA D, PETROVICI CRISTINA, SCRIPCARIU D., DUCA ELENA, LUCA V. Hepatite fulminante determinate de virusul hepatitic B. *Infectio.ro.* Nr. 1, 2006: 35-37.
14. LAI CL, YUEN MF. Profound suppression of hepatitis B virus replications with lamivudine. *J. Med Virol* 2000; 61: 367-373.
15. GRIGORESCU M, VOIOSU R, STANCIU C et al. National Consensus Conference – Treatment of chronic hepatitis. *Rom J Gastro-enterol* 2002; 11: 248-254.

RĂSPÂNDIREA FARMACIILOR ÎN JUDEȚELE DIN PROVINCIALE TRANSILVANIA, BANAT ȘI CRIȘANA - MARAMUREȘ ÎN FUNCȚIE DE PONDEREA NAȚIONALITĂȚILOR ÎN 1936

LASZLO TUKA

Elifarm, Cluj-Napoca
< tukalaszlo@yahoo.com >

Rezumat

S-a studiat influența naționalităților asupra repartizării farmaciilor în județele din cele trei provincii din Ardeal în 1936: Transilvania, Banat și Crișana – Maramureș. În județele cu pondere mare de români (62-82%), numărul farmaciilor la 100.000 de locuitori era sub medie (10,6). În județele unde au trăit mulți maghiari, răspândirea farmaciilor a fost medie. În județele cu număr mare de germani, numărul farmaciilor a fost, în general, mai mare.

Cuvinte cheie: numărul farmaciilor, ponderea naționalităților, 1936.

THE INFLUENCE OF THE RATE OF NATIONALITIES UPON THE DISTRIBUTION OF PHARMACIES IN THE COUNTIES OF TRANSYLVANIA IN 1936

Summary

I have been studying the influence of nationalities upon the distribution of pharmacies in the Transylvanian counties in 1936. In the counties with a large number of Romanians (62-82%), the number of pharmacies related to 100,000 inhabitants was under the average (10.6). In those counties inhabited by a majority of Hungarians, the number of pharmacies was around an average value, and where Germans represented the large part, the number was generally higher.

Keywords: Number of Pharmacies, Rate of Nationalities, 1936.

Introducere

Într-un articol din 1998 s-a publicat pentru prima dată repartizarea teritorială și pe locuitori a farmaciilor în toate cele 71 de județe ale României în 1936 [6]. Între acestea s-au numărat și farmaciile în județele din cele trei provincii din Ardeal: Transilvania, Banat, și Crișana-Maramureș. Ulterior am adăugat și alte studii care au dezvoltat acest subiect [8,10,11,12,13].

O contribuție importantă în studiul răspândirii farmaciilor de-a lungul secolelor au avut-o *Péter H. Mária* [5], precum și *I. Grecu* și *Gh. Mermeze* [2,3]. Însă acești trei autori în studiul lor privind perioada interbelică nu s-au folosit, mai ales în privința numărului de locuitori, de datele oficiale ale Anuarului Statistic al României din 1937 și 1938 [1], astfel datele obținute de ei sunt diferite. Asupra datelor greșite și a altor neajunsuri din lucrările acestor trei autori am atras atenția în articole anterioare [7,9,11,13].

Deoarece farmaciile au fost răspândite inegal pe teritoriul județelor din Ardeal, am căutat răspuns la aceasta

prin raporturile diferite ale populației urbane și rurale din județe [8].

Scopul acestui studiu este continuarea analizei repartizării diferențiate a farmaciilor în județele din Ardeal, de data aceasta în funcție de ponderea naționalităților.

Am ales anul de studiu 1936, deoarece farmaciile urbane și rurale existente deja de atunci au constituit baza rețelei farmaceutice din structurile Centrofarm (devenite ulterior oficii farmaceutice) timp de peste 50 de ani, după începerea naționalizării din 1949 până la reprivatizarea lor în 1991-92. Farmaciile rurale funcționau în aceleași localități, iar numărul celor urbane nu prea s-a schimbat. De exemplu, în Cluj-Napoca în 1936 erau 20 de farmacii, care s-au mărit în 1992 numai la 23, deși numărul populației s-a triplat.

De asemenea, este posibil studiul aprofundat al cauzelor răspândirii teritoriale inegale a farmaciilor în 1936, deoarece există date suficiente pentru acest lucru din acel an.

Este important faptul că în studiile de viitor privind diferiți factori care au influențat repartizarea teritorială neuniformă a farmaciilor în județe (de ex. dezvoltarea economică, nivelul cultural și de învățământ etc), referirile să fie făcute la același an, pentru a avea date comparabile cu cele făcute până acum: raportul populației urbane și rurale, precum și procentul naționalităților.

Material și metodă

Din punct de vedere administrativ-teritorial, în perioada interbelică, conform Anuarului Statistic al României [1], Ardealul era împărțit în trei provincii: Transilvania, Crișana și Maramureș și Banat, care cuprindeau în total 23 de județe, unele cu alte denumiri, care astăzi nu se mai folosesc. Cele 16 județe din prezent s-au format prin unirea aproximativă a unor foste județe: județul Cluj din Cluj, Someș și Turda, județul Harghita din Ciuc și Odorhei, județul Trei Scaune a devenit Covasna, județul Făgăraș a fost inclus în cel de Brașov, județele Târnava Mare și Târnava Mică au trecut în cele de Mureș și Sibiu, iar județele Caraș și Severin s-au unit. Este de menționat faptul că nici poziția și suprafața celorlalte județe nu erau identice cu cele de astăzi.

La 1 iulie 1936 cele trei provincii aveau 5.771.021 locuitori (29,9%) din totalul de 19.319.330 din România [1]. Numărul farmaciilor era de 609 (37,6%) din totalul de 1.620 pe țară [4].

În Anuarul Statistic amintit [1] este prezentat numărul locuitorilor din provincii, județe și localități de la recensământul din 29 dec. 1930, precum și numărul probabil al locuitorilor de la 1 iulie 1935, 1936 și 1937,

după estimările anuarului. În această lucrare am folosit numărul probabil al locuitorilor de la 1 iulie 1936. Numărul farmaciilor la 100.000 de locuitori din județe a fost prezentat într-o lucrare anterioară [11].

Provincia Banat cuprindea județele Caraș, Severin și Timiș Torontal, provincia Crișana și Maramureș cuprindea județele Arad, Bihor, Maramureș și Satu Mare, iar provincia Transilvania celelalte 16 județe prezentate în tabelul de mai jos.

Studiul rolului naționalităților în răspândirea farmaciilor în România în perioada interbelică se poate face în condiții optime, mai ales în privința germanilor și evreilor, care în perioada postbelică au dispărut în mare parte.

Rezultate

În tabelul alăturat sunt prezentate datele privind procentul principalelor naționalități din cele trei provincii, conform recensământului din 29 decembrie 1930, în ordinea descrescândă a procentului românilor din județe, care constituiau peste 50% din populație în 16 din cele 23 de județe. În ultimul rând din tabel se găsesc valorile medii din România.

Din datele prezentate în tabel rezultă că în primele 10 județe cu procent ridicat de români (62-82%), numărul farmaciilor la 100.000 de locuitori a fost sub media din cele trei provincii (10,6), cu excepția județului Năsăud. Cele mai puține farmacii (între 6,0-7,3 la 100.000) au fost în județele Someș, Târnava Mică, Severin, Turda și Odorhei. Este de menționat faptul că în Târnava Mică era un procent ridicat de germani (16,1%), iar în Odorhei era cel mai ridicat

Tabel Numărul farmaciilor la 100.000 de locuitori în 1936, precum și procentul naționalităților în județele din Ardeal în 1930.

	Județul	Naționalități %							Farmacii la 100.000 de locuitori
		români	maghiari	germani	evrei	ruteni, ucrain.	sârbi, *	cehi, slovaci	
1.	Hunedoara	82,0	11,3	2,5	1,4				8,6
2.	Alba	81,5	11,3	3,6	1,4				8,9
3.	Făgăraș	78,3	5,5	12,5					9,0
4.	Someș	77,5	15,4	0,2	4,8				6,0
5.	Severin	76,6	6,6	9,6					7,0
6.	Turda	74,4	21,4	0,4	1,2				7,1
7.	Năsăud	71,5	5,2	14,4	4,4				10,5
8.	Caraș	69,5	2,5	12,8				1,4	8,5
9.	Sibiu	62,0	4,7	29,3			4,9		9,9
10.	Bihor	61,6	30,0	0,4	4,3	1,4			9,4
11.	Arad	61,0	19,5	12,3	2,1			3,6	14,5
12.	Cluj	60,9	30,1	0,8	5,1				10,3
13.	Satu Mare	60,5	25,2	3,2	8,1			2,2	10,9
14.	Maramureș	57,7	6,9	2,0	20,9			2,8	9,7
15.	Sălaj	56,2	31,4	4,7	3,9				9,3
16.	Târnava Mică	53,9	23,6	16,1	1,1				6,3
17.	Brașov	49,9	26,6	19,8	1,5				18,2
18.	Mureș	45,8	42,6	3,9	3,4	1,0		1,7	9,8
19.	Târnava Mare	44,8	11,4	39,7		11,9			11,5
20.	Timiș Toront.	37,6	15,4	34,9	1,7				17,8
21.	Trei Scaune	16,0	80,4	0,6			5,8		12,0
22.	Ciuc	14,4	82,7	0,3	1,6				9,7
23.	Odorhei	4,9	91,6	0,4	1,0				7,3
	Media	57,8	24,4	9,8	3,2	0,5	2,5	1,3	10,6
	România	71,9	7,9	4,1	4,0	3,2	0,3	0,3	8,4

* sârbi, croați, sloveni

procent de maghiari (91,6%).

Cele mai multe farmacii, peste media din Ardeal la 100.000 de locuitori (10,6), au fost în județele cu procent ridicat de germani: Brașov (18,2), Timiș Torontal (17,8), Arad (14,5) și Târnava Mare (11,5). Excepție au făcut, pe lângă Târnava Mică amintită, și județele Caraș și Sibiu, cu o populație însemnată de germani, având o densitate a farmaciilor sub media pe Ardeal, dar peste media pe țară (8,4).

În județele cu populație maghiară însemnată (30-40%), numărul farmaciilor era mediu (9,3-10,3 farmacii la 100.000 de locuitori): Mureș, Sălaj, Cluj și Bihor. În cele trei județe cu populație foarte ridicată de maghiari (80-90%), densitatea farmaciilor era amestecată: scăzută în județul Odorhei (7,3), medie în Ciuc (9,7) și ridicată în Trei Scaune (12,0).

În județele cu procent însemnat de evrei, Satu Mare (8,1%) și Maramureș (20,9%), numărul farmaciilor la 100.000 de locuitori a fost mediu. Se pare că procentul destul de ridicat al ucrainenilor în Maramureș (11,9%) n-a influențat pozitiv numărul farmaciilor.

Un caz atipic era județul Sibiu, unde numărul farmaciilor era sub media pe cele trei provincii (9,9 la 100.000 de locuitori), deși avea un procent ridicat de germani (29,3), situându-se din acest punct de vedere al treilea după județele Timiș Torontal și Târnava Mare. La aceasta s-a adăugat o populație urbană relativ ridicată (25,3%), situându-se tot pe locul trei în această privință după județele Brașov (35,2%) și Cluj (31,7%), așa cum a reieșit din datele prezentate într-o lucrare anterioară [8], pe baza recensământului din 1930 (este de menționat faptul că populația urbană în Ardeal era atunci în medie de 17,3%).

O altă remarcă interesantă reieșită din bibliografie [4,6] este că numărul farmaciilor în mediul rural era mai mare în 1936, decât cel în mediul rural la Oficiul Farmaceutic Cluj (fostul Centrofarm) în perioada 1949-1992, cuprinzând actualele județe Cluj, Sălaj și Bistrița-Năsăud.

În răspândirea farmaciilor contribuie și alți factori: economici, sociali, culturali, istorici și geografici, dintre care unii sunt greu cuantificabili. Acești factori nu pot fi cuprinși împreună în cadrul acestei lucrări, fiind o tematică mai vastă, urmând a fi studiată în lucrări viitoare.

Concluzii

1. Numărul farmaciilor la 100.000 de locuitori în 1936 în cele trei provincii studiate: Transilvania, Banat, și Crișana și Maramureș era sub medie (10,6) în județele în care românii erau într-un procent ridicat (62-82%), excepție făcând județul Năsăud.

2. Cele mai multe farmacii, peste media din aceste provincii, au fost în județele cu procent ridicat de germani: Brașov, Timiș Torontal, Arad și Târnava Mare, excepție făcând județele Caraș, Târnava Mică și Sibiu.

3. În județele cu populație maghiară însemnată (30-

40%), numărul farmaciilor (9-10 la 100.000 de locuitori) era mediu pe Ardeal (10,6), dar peste media pe țară (8,4): Mureș, Sălaj, Cluj și Bihor.

4. În județele cu populație maghiară foarte ridicată (80-90%), densitatea farmaciilor era amestecată: coborâtă în Odorhei, medie în Ciuc și ridicată în Trei Scaune.

5. Un număr ridicat de evrei a influențat favorabil numărul farmaciilor (județele Maramureș și Satu Mare), ajungând la media din Ardeal.

6. Un caz atipic a reprezentat județul Sibiu, unde densitatea farmaciilor era sub media pe cele trei provincii, dar peste media pe țară, cu toate că populația de etnie germană și cea din mediul urban era într-un procent ridicat.

7. Cele mai multe farmacii la 100.000 de locuitori (18,2) au fost în județul Brașov, în care trăiau un număr mare de germani și locuitori urbani.

8. Cazurile de excepții în privința numărului de farmacii la 100.000 de locuitori vor trebui cercetate în viitor prin studierea și a altor factori economici, sociali și culturali, care trebuie corelați cu factorii deja studiați.

Bibliografie

1. *** *Anuarul Statistic al României 1937 și 1938*, M.O. Imprimeria Națională, București, 1939, 22-97, 171
2. GRECU I. și MERMEZE GH.: *Societatea Română de Istoria Farmaciei 1991*, Ed. Imprimeria de Vest, Oradea, 1999, 55-64
3. GRECU I., MERMEZE GH.: *Farmacia și Societatea Română de Istoria Farmaciei de-a lungul vremii*, Ed. Universității, Oradea, 2005, 137-160
4. MOLITORISZ P.: *Almanah*, Tipografia Universală SA, Cluj, 1937, 97-165
5. PÉTER H. MÁRIA: *Az erdélyi gyógyszerészet magyar vonatkozásai*, EME, Cluj-Napoca, 2002, 26-57
6. TUKA L.: *Farmacile și drogheriile din România în perioada interbelică*, Lumea farmaceutică (București), 1998, 5(13), 4-6, 9
7. TUKA L.: *Din nou despre cartea „Societatea Română de Istoria Farmaciei 1991”*, Actualitatea farmaceutică (Cluj-Napoca), 2000, 10(98), 6-7
8. TUKA L.: *Az erdélyi gyógyszerészet és drogériák területi és a lakosság száma szerinti megoszlása 1936-ban*, EME Orv. Értesítő (Tg. Mureș), 2004, 77(3), 338-342
9. TUKA L.: *Az erdélyi gyógyszerészet megoszlása a nemzetiségek, valamint az írni-olvasni tudók arányának függvényében 1936-ban*, EME Orv. Értesítő (TG. Mureș), 2005, 78(4), 590-592
10. TUKA L.: *Repartizarea teritorială și pe locuitori a farmaciilor din Ardeal în anul 1936*, Actualitatea farmaceutică (Cluj-Napoca), 2005, 13(117), 8
11. TUKA L.: *Repartizarea farmaciilor și drogheriilor în județele din România în funcție de ponderea naționalităților în 1936*, Acta Musei Napocensis, 2007, 41-44, Historica II, 2004-2007, 353-358
12. TUKA L.: *Câteva boli cronice, instituțiile sociale și sanitare în România în 1936 și tuberculoza după șapte decenii*, Clujul Medical, 2007, vol. LXXX-nr. 4, 970-975
13. TUKA L.: *Repartizarea teritorială și pe locuitori a farmaciilor și drogheriilor din România în 1936*, Acta Musei Napocensis, 2008, 45, Historica II, sub tipar.

ÎNCEPUTUL FACULTĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CLUJ

FLOREA MARIN

Partea I-a

Învățământul medical mediu și universitar a început în Transilvania încă din secolul al XVI-lea.

În lucrarea de față prezentăm începutul facultăților de medicină de limbă maghiară și română din Cluj.

În anul 1872, la câțiva ani după instalarea dualismului austro-ungar, Școala medico-chirurgicală din Cluj, respectiv Liceul academic, a fost transformată în *Facultate de Medicină* și a funcționat în cadrul noii Universități „*Francisc Josef*” cu limba de predare maghiară. S-au preluat cei mai buni profesori de la vechea școală sau din alte centre medicale ale Imperiului și s-au inițiat o serie de măsuri organizatorice care, în ansamblu, au constituit un salt important față de ce se practicasă în vechea școală medico-chirurgicală.

Românii din Transilvania și-au afirmat în zilele revoluției de la 1848 dorința de a avea o universitate proprie, în limba română. Astfel, la 1 septembrie, „*Deputații națiunii române*” cer, printr-o „suplică”, ministrului culturii de la Viena, pentru cele 3 milioane de români din Transilvania și comitatele vecine, înființarea unei Facultăți naționale la Blaj, pentru că „națiunea are lipsă de oameni prevăzuți cu necesarele cunoștințe științifice spre a putea umple după cuviință posturile politice și juridice ce i se cuvin ei”. Solicitarea a rămas fără răspuns. În ianuarie 1850 este adresată aceluiași minister o altă „suplică”, urmată în decembrie de o a treia asemenea solicitare, prin care se cere „*ridicarea unei facultăți filozofico-juridice pentru națiunea română la Cluj*”, cu atât mai mult cu cât „sașii și maghiarii au propriile lor institute de cultură inferioare și superioare cu obiecte de învățătură în limbile lor materne”. Lipsa unei universități românești este motivată de semnatarilor suplicei, între care episcopul *Andrei Șaguna*, episcopul *Al. Sterca Suluțiu*, *Timotei Cipariu*, *Avram Iancu*, *A. Treboniu Laurean* și *Simion Bărnuțiu* astfel: „Dacă națiunea română ar fi avut un trecut mai favorabil, dacă nu i s-ar fi luat fondurile ecleziastice și scolastice cari le-a avut în timpurile mai vechi, ar fi acum în stare să-și facă școli naționale prin mijloace proprii; însă așa despoiată de toate mijloacele se vede constrânsă să apeleze la dreptatea guvernului”.

În anul 1872, studenții români aflați la studii la Universitatea din Budapesta au întocmit o petiție, care a fost prezentată în Cameră de *Alexandru Mocioni* și în care aduceau argumente de ordin demografic, economic, cultural și politic în vederea propunerii ca studiile la noua Universitate din Cluj să se predea și în limba română. Același lucru s-a cerut și la Conferința națională a românilor din 5-6 mai 1872, precum și în Memorandul din 3 iulie 1875. Românii erau conștienți că Universitățile

întemeiate în 1872 la Cluj și, respectiv, 1875 la Cernăuți, nu reprezentau interesele națiunii române majoritare, ci prima urmărea maghiarizarea, iar a doua germanizarea românilor din Transilvania și, respectiv, din Bucovina.

Alte numeroase proteste și memorii au rămas zadarnice, astfel că s-a consolidat ideea că o universitate pentru românii ardeleni putea fi obținută numai într-un cadru statal unitar românesc ¹.

Facultatea de Medicină (F.M.) de limbă maghiară din Cluj (1872-1919)

Institutele Facultății². Institutul pentru studiul anatomiei umane

Prin decretul imperial din 12 octombrie 1872 se întemeiază Universitatea cu limba de predare maghiară la Cluj, nesocotindu-se drepturile și doleanțele românilor. Se prevedea ca unele discipline să se predea și în limbile română și germană, prevedere înșelătoare, care s-a uitat repede. În anul 1897, noua Universitate a primit numele de Universitatea „*Francisc Josef*” și cuprindea și o *Facultate de Medicină*.

Timp de 10 ani (1872-1882), datorită situației financiare precare, întreg învățământul universitar din Cluj a traversat o perioadă de stagnare. O eră ceva mai bună s-a conturat din anul 1882. De la această dată începe construirea unor clădiri care adăpostesc și astăzi Institutul de Chimie (1884) și Fiziologie (1886). Pavilionul Anatomiei umane a fost edificat în anul 1888, după planul profesorului inginer vienez Hausmann. De aceea, despre o reală bază materială și organizatorică a acestui învățământ putem vorbi numai de la această dată.

Clădirea în care se afla Anatomia era formată dintr-un parter și un etaj, situație identică cu cea de azi. Cu trecerea anilor, acestei clădiri i-au fost aduse câteva modificări, în special arhitectonicii interioare. Între anii 1872-1919 existau două săli de disecție la parterul clădirii. Disecția era obligatorie doar un semestru, dar studenții lucrau întreg anul. Cursul începea cu osteologia membrului superior, deoarece nu se dorea impresionarea excesivă a noilor veniți. În continuare, studenților li se demonstau preparate de articulații conservate în alcool și, mai târziu, de mușchi. În sala de disecție studenții se ocupau, la început,

¹ Vasile Pușcaș, *Universitate, Societate, Modernizare*, Presa Universitară Clujeană, Cluj-Napoca, 1995

² Marki Sándor, *A.m. Kir. Ferencz József Tudományegyetem története. 1872-1922. Szeget. 1922.* Szeget városi nyomda és Könyvkiadó R- T. Cota B.C.U. Cluj Napoca, 311782

cu prepararea de elemente anatomice aparținând membrului superior. Cadavre întregi nu se aduceau în sălile de disecție mai înainte de semestrul al III-lea.

Între anii 1872-1919, învățământul anatomic a fost condus de profesorii *Czifra Ferenc*, *Torok Aurel* și *Davida Leo*.

Czifra Ferenc (1826-1878) a funcționat ca profesor de anatomie între anii 1872-1876. În aceeași calitate îl găsim și la Școala medico-chirurgicală, încă din anul 1860. De numele său se leagă înființarea Muzeului catedrei și întocmirea unei apreciate colecții de crani. Principala sa lucrare a fost „*Relații dintre anomaliiile arteriale și importanța lor în chirurgia operatorie*”.

Torok Aurel (1842-1892) s-a aflat în fruntea învățământului anatomic (cu unele întreruperi) între anii 1877-1881. Și-a făcut studiile universitare la Budapesta și Viena, cu profesorii *Leerhossek* și *Brucke*. În anul 1869 a obținut titlul de „docent”, fiind apoi numit profesor de fiziologie, histologie, fizică medicală și anatomie patologică la Școala medico-chirurgicală din Cluj. În 1878 a plecat la Paris, spre a se specializa în domeniul antropologiei la Institutul profesorului *Broca*. Trece apoi în 1881, în calitate de profesor de antropologie, la Budapesta. Ca urmare a preocupărilor sale din ultima parte a carierei, a întocmit câteva lucrări cu caracter anatomo-fiziologic.

Davida Leo (1852-1929) a fost profesor de anatomie la Facultatea de Medicină din Cluj între anii 1881-1919. În tot acest timp, a contribuit în mod substanțial la dezvoltarea condițiilor de desfășurare a învățământului de anatomie umană din acea vreme. **Pe plan științific**, activitatea profesorului Davida s-a materializat în lucrări privind: *Cercetări asupra sistemului vascular; Studii asupra sistemului nervos periferic; Injectarea de cadavre în întregime, pentru demonstrarea sistemului vascular*. În Muzeul catedrei se poate vedea și astăzi un exemplar prezentat la Expoziția Universală de la Paris din 1907.

În decursul activității sale, catedra de anatomie a fost formată dintr-un personal foarte redus: un profesor, doi asistenți, doi monitori și doi îngrijitori. După o statistică a vremii, pe intervalul de timp 1898-1908 numărul de studenți la catedra de anatomie a fost în medie de 50. După primul război mondial, Catedra de anatomie se mută la Seghedin. În 1922 prof. Davida Leo se retrage din învățământ. În 24 noiembrie 1929 moare la Budapesta.

Anatomia microscopică (Histologia) a fost condusă de profesorul *István Apathy* (1863-1922), specialist în anatomia comparată, urmat de *Klug Nandor* și *Udransky László*.

Fiziologia a fost condusă de prof. *Jeno András Jendrassik* (1829-1891), urmat de *Kálmán Balogh*, elev al lui *Jan Nepomuc Czernak* (1829-1873), celebrul fiziolog ceh. El a fost adept al concepțiilor lui *Louis Pasteur* (1822-1895) și ale lui *Claude Bernard* (1813-1878). A întreprins cercetări în domeniul fiziologiei aparatului digestiv și a sistemului nervos central. A fost urmat de prof. *Veress*

Elemer.

La *Farmacologie* au predat *Ajtai Kovács Sándor*, *Bokay Arpád*, *Endre Hogyes*, *Issekutz Bela*, *Zsigmond Jakabházy*, *Jozsef Lote*, *Ossikovsky János*, *Plosz Pái*, *Lajos Toth*, *Aron Ferenczi* (a fost directorul Farmaciei Universitare din Cluj), *Hintz Gydrgy* și *Issekutz Hugo*.

La *Chimie*, *Antal Fleischner* a fost primul profesor al catedrei, apoi aceasta a fost preluată de *Fabini Rudolf* și *Bela Reinbold*³.

Botanica se predă atunci și la studenții de la medicină. *Gyorffi István* a predat un timp această specialitate, apoi *Istvánffy Gyula*, *Kanitz Agoston* etc.

La *Patologie* și *Bacteriologie* s-au impus *Endre Hogyes* (1847-1906), care a lucrat la Cluj între anii 1874-1882. El a demonstrat experimental că scoarța renală are o circulație proprie, independentă de restul rinichiului. A elucidat fenomenul nistagmusului de origine auriculară. Fiind transferat la Budapesta, a colaborat cu *Victor Babeș* la întemeierea Institutului Pasteur de acolo⁴.

La *Igienă* au predat profesorii: *Jozsef Fodor* (1843-1901), *Rigler Gustav* și *Aladaar Rozsahedyi* (1858-1896). Ultimul a studiat împreună cu prof. *Zaharia Petrescu* (1841-1901) epidemia de ciumă de la București.

La *Medicina Legală* au predat *Belky János*, *Demeter Gydrgy* ș.a.

Construirea clinicilor și institutelor medicale s-a efectuat paralel cu construcții anexe: biblioteca, cămine și cantine, baze sportive. Studenții dispuneau de tot ce era necesar pentru profesionalizarea lor, dar și pentru educație fizică și cultură generală. Clinicile dispuneau și de o capelă unde se puteau reculege medicii și bolnavii.

S-a organizat și un Muzeu medico-farmaceutic, inițiat și întemeiat în această epocă. Bazele sale s-au pus în anul 1905 de către dr. *Iuliu Orient*, personalitate polivalentă. El s-a îngrijit ca exponatele sale să se conserve și să se îmbogățească an de an, astfel că în epoca de după 1920 au fost înglobate în Colecția muzeală de istoria farmaciei din Cluj. Prin grija profesorilor *Valeriu L. Bologa* și *S. Izsák* s-a transformat în *Muzeul de Istoria Farmaciei*.

La Facultatea de Medicină de limbă maghiară din Cluj au studiat o serie de mediciști români, care au absolvit facultatea înainte de 1919 sau în primii ani după transformarea ei în Facultate de Medicină românească: *Traian Popoviciu*, viitor profesor la Clinica Ginecologică și Obstetrică, *Gh. Popovici*, viitor pediatru, *Titu Turcu*, viitor igienist, *Dominic Stanca*, viitor ginecolog. Menționăm că mulți dintre acești medici au urmat unul sau două semestre la Facultățile de Medicină din Budapesta sau Viena.

Ultima zi de activitate a Facultății de Medicină de limbă maghiară a fost 12 mai 1919.

După anul 1919, corifeii Școlii medicale maghiare au părăsit Clujul. O parte au emigrat în Ungaria, la Seghedin

3 Florea Marin, *Medicii și Marea Unire*, Ed. Tipomur, Târgu-Mureș, 1993.

4 *Ibidem*.

sau Budapesta, alții au rămas în Cluj.

Întemeierea Facultății de Medicină și a Școlii Medicale Clujene (1919 – 1940)

1 Decembrie 1918 - ziua declarării Marii Uniri de la Alba Iulia și urmările ei pentru sectorul medico-sanitar din Transilvania și în mod particular din Cluj

În ziua de 1 Decembrie 1918 reprezentanții românimii transilvănene se aflau la Alba Iulia. Veniseră cu o zi înainte cei 1228 delegați aleși de săteni, în mod democratic, prin vot deschis, „înarmați” cu legitimații numite „*credenționale*” sau *delegații speciale*. Ceilalți, peste 100.000, veniseră însoțiți și conduși de preoții, învățătorii și de cei mai harnici gospodari, din dorința de a fi martori la marea zi pe care o așteptaseră de secole.

Tinerimea universitară, care nu fusese înscrisă să ia cuvântul în programul oficial, a fost cazată și și-a ținut lucrările în hotelul *Europa* (fost *Hungaria*). Ei au susținut ideea Unirii cu România fără nici un fel de rezerve⁵. În Sala Marii Uniri, au fost de față, cu credenționale, 36 medici și mediciști, iar pe Platoul Romanilor, veniți din patriotism, încă 49. Au rămas în satele, comunele și orașele în care activau, în Consiliile naționale românești încă aproximativ 100, iar restul, până la aproximativ 300 de medici și mediciști români, câți existau atunci înăuntrul arcului carpat, și-au continuat preocupările cotidiene, așteptând comunicatele și întoarcerea delegaților și a tuturor participanților de la Alba Iulia.

Delegația studenților din Cluj a fost condusă de tânărul medic *Iuliu Hațieganu*, alături de care, în fruntea celor 300 tineri participanți clujeni, se aflau și dr. *Emanoil Anca* și medicinistul *Grigore Ursace*.

*Vorbind, mai târziu, de prezența sa la Alba Iulia în memorabila zi de 1 decembrie 1918, prof. Iuliu Hațieganu spunea că aceasta a fost cea mai frumoasă zi din viața sa. Iată cum descrie prof. O. Fodor - ginerele său - prezența lui I. Hațieganu la Alba Iulia*⁶: „În 1918, la 1 Decembrie, un tânăr medic a fost delegat în numele tineretului universitar să-i reprezinte poziția în fața Marii Adunări Naționale de la Alba Iulia, care a hotărât soarta de totdeauna a Țării Românești. Acest tânăr a cerut, printre altele, instituirea cât mai grabnică și începerea fără zăbavă la Cluj a învățământului superior în limba română. Cu aceasta a trebuit să înceapă și nu a fost deloc ușor. Aveau senzația că ochii întregii lumi erau ațintiți asupra cetății universitare noi, de reușita căreia unii se îndoiau, și pe aici, și prin alte părți. Reușita lor și

trăinicia școlii constituite de ei s-a datorat însă apropierei activității lor de necesitățile noastre proprii și sporului de înțelegere și de compasiune față de om pe care l-a adus orientarea lor umanistă, valori în afara cărora nu se crea nimic durabil”.

Așa cum relatează dr. Vasile Netea, martor ocular și participant activ la evenimentele din 1 Decembrie 1918 la Alba Iulia⁷, „Chiar în după masa de 1 Decembrie, mai mulți medici participanți la Marea Adunare Națională s-au întâlnit într-o sală a cazarmii din vecini și au hotărât să se revadă la Sibiu în 19 și, respectiv, 28 ianuarie 1919 spre a hotărî ce aveau de făcut în noile condiții de după declararea Marii Uniri”. În ziua de 13 decembrie, Actul declarării a fost predat Guvernului României de la București de către o delegație.

Lista medicilor și mediciniștilor participanți la Adunarea Națională de la Alba Iulia cuprinde 86⁸ de nume. Aici menționăm doar pe cei care ulterior au devenit cadre didactice la noua Facultate de Medicină românească de la Cluj, contribuind la faima ei:

Ion Aleman, medicinist, delegat cu credențional din partea comunei Sacadate de Olt, profesor la Clinica stomatologică din Cluj, din 1926, după moartea profesorului Gheorghe Bilașcu.

Gheorghe Bârlea, medic, delegat cu credențional din partea Cercului electoral Berbești – Sighetu Marmăției, devenit șef de lucrări la Clinica stomatologică, sub conducerea profesorului Gheorghe Bilașcu.

Emil Colhazi, medicinist, participant din patriotism, împreună cu consătenii săi din Spring - Alba, încadrat ulterior ca preparator și apoi asistent la Clinica dermatovenerologică din Cluj, apoi medic la Brașov, fost prefect al județului Cluj în perioada guvernării lui Nicolae Iorga.

Cornel Crișan, medicinist, profesor de histologie, după decesul profesorului I. Drăgoiu.

Iuliu Hațieganu, delegat al medicilor din Cluj, ulterior celebru profesor de medicină internă la Cluj, fost rector al Universității din Cluj și apoi din Cluj-Sibiu.

Ion Jovin, delegat cu credențional, supleant al studenților din cadrul Societății „*Petru Maior*” din Budapesta, preparator și apoi asistent la Clinica I Medicală, sub conducerea profesorului I. Hațieganu, ulterior transferat la București, unde a devenit profesor de radiologie și radioterapie.

Ioan Matei, încadrat ca asistent universitar la Clinica dermatovenerologică între anii 1919-1930, după care s-a mutat la Oradea.

Vasile Mircu, doctorand, delegat cu credențional din partea Societății „*Tinerimea română din Lugoj*”, încadrat în 1919 ca preparator la Clinica chirurgicală, apoi s-a

⁵ Participarea medicilor, mediciniștilor și farmaciștilor la Marea Adunare Națională de la Alba Iulia a fost prezentată detaliat în volumul Florea Marin, *Medicii și Marea Unire*

⁶ O. Fodor, *În căutarea unor permanențe*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1980, 52.

⁷ Vasile Ilea, *Însemnări personale*, jurnal păstrat în arhiva științifică a autorului, oferit de soția regretatului medic memorialist.

⁸ Florea Marin, *Medicii și Marea Unire*

transferat la Lugoj.

Cornel Olariu, după Unire, între anii 1919-1922, a activat ca asistent universitar la Clinica pediatrică, apoi s-a mutat la Arad ca medic pediatru.

Alexandru Pop, medicinist, ulterior, după întoarcerea la București a profesorului Iacob Iacobovici, în anul 1933, profesor universitar la Clinica I **Chirurgicală**.

Gheorghe Popovici, medicinist, delegat cu credențional din partea Societății Academice „*Petru Maior*” a studenților români din Budapesta, promovat, după întoarcerea profesorului Titu Gane la București, profesor universitar la Fiziologie, apoi la Pediatrie.

Traian Popoviciu, medicinist, delegat cu credențional din partea Societății Academice „*Petru Maior*” a studenților din Budapesta, profesor la Clinica de Ginecologie și obstetrică din Cluj, după întoarcerea la București a profesorului Cristea Grigoriu.

Dominic Stanca, medic, delegat cu credențional din partea „*Reuniunii greco-ortodoxe române din Petroșani*”, ulterior directorul primului Spital de stat de femei din Cluj, care mai târziu a devenit și bază de învățământ ginecologic.

Iosif Stoichiția, după Unire profesor universitar igienist.

Ioan Nicolae Voicu, medicinist, delegat cu credențional din partea Societății Academice „*România Jună*” de la Viena, ulterior conferențiar la Clinica ginecologică și obstetricală din Cluj.

Cu toții, acești medici și mediciniști au contribuit la formarea „*generației de aur*” a școlii medicale românești de la Cluj. Profesorul *I. Jovin* a dus faima acestei școli la București, iar *Titu Russu* la Timișoara. Adăugăm că alți participanți la Alba Iulia, medicii *Sabin Manuilă* și *Nicolae Buteanu*, au activat ca universitari o scurtă perioadă de timp, iar doctorii *Iulian Chitul* și *Grigore Ursace* au refuzat cariera didactică oferită de senatul universitar, preferând să lucreze în regiunile natale.

Aspecte ale activității medico-sanitare în Consiliul Dirigent

După declararea Unirii și formarea Consiliului Dirigent - un fel de guvern provizoriu, cu rol de a integra Transilvania în administrația patriei-mame - toate problemele de natură sanitară, igienică, de sănătate publică și de ocrotire din Transilvania, care aparținuseră până atunci Ministerelor de Interne, Comerț, Industrie și Război ale fostului regim dualist, au intrat în componența Resortului Ocrotirilor Sociale ale Consiliului Dirigent ⁹. În munca de reorganizare a vieții sanitare din Transilvania unită cu România trebuiau învinse uriașe dificultăți, ele fiind rezultate ale politicii discriminatorii a regimului dualist

față de români. Grație secretarului general al Ocrotirilor Sociale, *Iuliu Moldovan*, care și-a început efectiv activitatea la Resort în 16 decembrie 1918, dispunem de un amplu tablou al realității sanitare în perioada imediat următoare Unirii ¹⁰.

În ansamblul strădaniilor de depășire a acestui greu moment, un rol important l-a avut *Congresul medicilor români ținut la Sibiu, în 28 ianuarie 1919*, al cărui președinte a fost prof. *Iuliu Hațieganu*.

Programul Congresului a fost prezentat de *Iuliu Moldovan*, astfel că principiile expuse și discutate vor constitui, în fapt, liniile directoare în activitatea Secției sanitare din cadrul Resortului, corelate cu activitatea sanitară din România, coordonată de Consiliul Sanitar Superior de pe lângă Direcția Generală Sanitară din București, pe baza Legii sanitare din 1913. În cursul anului 1919 s-au discutat în largi colective de medici o serie de probleme privitoare la organizarea sanitară a Transilvaniei, plecându-se de la vechile legi sanitare din Austro-Ungaria și România, adaptate situației de moment și perspectivă, după care Consiliul Dirigent a adoptat proiectul propus și l-a publicat în „*Gazeta Oficială*” din noiembrie 1919, sub forma cunoscută de *Decret nr. XXI*.

Cu o promptitudine și o pricepere care uimesc, Resortul Ocrotirilor Sociale a întreprins o serie de măsuri menite să reglementeze problemele ce impuneau urgență.

Disciplina era severă, autoritatea profesională a lui Iuliu Moldovan și etica de care se bucura conducerea medico-sanitară atât față de Consiliul Dirigent, cât și față de corpul medico-sanitar și populație, făceau ca acțiunile întreprinse de corpul medico-sanitar și populație să aibă succes.

Viitorul profesor Iuliu Moldovan s-a vădit, încă din perioada sa de activitate în Consiliul Dirigent, o mare autoritate în probleme de igienă prin cuprinderea și a altor aspecte, din care amintim: înființarea unei Comisii de disciplină formată din șapte membri, toți doctori în medicină, numiți prin decret pe termen de 3 ani; a organizat teritoriul pe plase, în funcție de necesități sanitare reale, nu după considerente politice, ca în trecut; a introdus obligativitatea ocupării posturilor de medici numai de către cei în drept (chiar și posturile pentru cadre medii) și numai prin concurs; a înființat Comisia de igienă și Inspectoratul de igienă ș.a.

Una dintre acțiunile cele mai importante ale Consiliului Dirigent a fost preluarea Universității din Cluj de la vechea administrație. Prin Resortul Cultelor și al Instrucțiunii Publice, această acțiune s-a fixat pentru ziua de 12 mai 1919.

9 Gheorghe Iancu, *Contribuția Consiliului Dirigent la consolidarea statului național unitar român (1918-1920)*, Cluj-Napoca, 1985, 284-291

10 Aurel Voina, *Organizarea sanitară a Transilvaniei în primul deceniu al Unirii, în Transilvania. Banatul*, vol. II, 739-849, apud Iancu Gheorghe, *Contribuția Consiliului Dirigent la consolidarea statului național român (1918-1920)*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1985

BIOLOGIA ALIMENTAȚIEI ȘI ALIMENTAȚIA FIZIOLOGICĂ

Fr. A. Schneider, A. Ardelean, L. Moș

Ed. Viața Medicală Românească - 2008

Lucrarea cu titlul de mai sus este rodul activității unor cercetători și dascăli cu experiență recunoscută în domeniul publicisticii biomedicale și cu îndelungate preocupări științifice în problematica vastă a alimentației.

O calitate a lucrării rezidă în abordarea uneia din cele mai semnificative probleme ale secolului nostru, atât pentru multitudinea indivizilor interesați, cât și pentru consecințele negative ale unei hrăniri necorespunzătoare.

În elaborarea cărții, autorii au dat dovadă de o receptivitate remarcabilă la cerințele cititorului modern sintetizând și concentrând ideile într-un număr rezonabil de pagini.

O altă caracteristică a cărții rezidă în claritatea redactării și în nivelul ei științific ridicat. Concizia nu alterează cu nimic limpezimea expunerii, încât devine accesibilă unui larg spectru de utilizatori, de la cei din domeniul biologiei și medicinei, la cei care vor a ști mai mult din ceea ce trebuie despre o alimentație sănătoasă.

Cartea beneficiază de o prefață datorată profesorului Valeriu Neșțianu de la UMF Craiova, care își încheie demersul cu ideea că „lucrarea prezintă și un interes general științific, de filozofie a științei.”

Monografia este concepută în două părți, menționate în titlu. În introducere este definită noțiunea de alimentație sub raport biologic și respectiv social, sugerându-se necesitatea abordării unei alimentații fiziologice. Capitolul „Alimentația și nutriția” precizează semnificația ambelor noțiuni și descrie mecanismele prin care nutriția ajung în mediul intern.

În capitolul „Rezervele nutritive” se tratează în esență rezerva hepatică și țesutul adipos alb. Interesante sunt noțiunile privind rolul adipocitului și mecanismele ce intervin în lipogeneză și lipoliză.

În capitolul „Energogeneza și bilanțul energetic” sunt trecute în revistă diversele aspecte ale energogenezei și ale bilanțului energetic, cu implicațiile lor.

Capitolul 4 abordează „Starea de nutriție” a organismului, importanța sa, modalitățile de determinare și valorile ei normale și patologice.

În capitolul „Comportamentul de alimentație”, după conturarea noțiunii și a factorilor ce-l pot influența, sunt trecute în revistă rolul sensibilităților chimice în alimentație, centrii nervoși ai nutriției, senzațiile de sete, foame și sațietate și mecanismele neuroumorale de reglare. Este redată ierarhia centrilor nervoși reglatori ai nutriției: hipotalamici, ai sistemului limbic și ai neocortexului. Sunt descriși nucleii orexogeni și anorexogeni, cu factorii care intervin în activarea și inhibiția lor.

Capitolul „Homeostazia ponderală” tratează relația alimentației cu greutatea corporală de durată, subliniindu-se că o alimentație adecvată solicitărilor și vârstei asigură o greutate optimă. Sunt prezentate mecanismele nervoase și umorale la care apelează organismul pentru asigurarea homeostaziei ponderale. Se menționează participarea leptinei, a neuropeptidului Y și a sistemului endocannabinoid în reglarea balanței ponderale.

Capitolul „Genetica nutrițională” consemnează existența genotipului familial și a unor gene cu rol în echilibrul ponderal, subliniindu-se necesitatea cunoașterii mecanismelor de acțiune dintre nutrienți și gene.

Partea a 2-a „Alimentația fiziologică”, după un istoric al alimentației omului, punctează factorii care au condiționat schimbările majore ale acesteia, menționând că esențială este adâncirea cunoașterii în toate domeniile.

Capitolul „Alimentația rațională și alimentația fiziologică” fundamentează științific noțiunea de alimentație rațională pentru buna funcționare a organismului. Dar cercetări noi au stabilit că pentru o stare funcțională optimă organismul are nevoie și de factori non-nutritivi, alături de cei plastici, energetici și catalitici, impunându-se conceptul de „alimentație fiziologică”.

Capitolul „Alimentele de origine animală și vegetală” menționează produsele prin care se furnizează elementele de bază necesare organismului, accentuând valoarea lor energetică și conținutul lor în vitamine, minerale, substanțe biologice active și fibre.

„Constituenții nutriționali de bază” este un capitol rezervat prezentării acestora. Se atribuie un spațiu generos rolurilor fiecărui principiu în parte și în special constituenților mai des implicați în patologia modernă.

Capitolul „Procesarea alimentelor” subliniază relația procesării cu digerabilitatea alimentelor, conservarea lor, dar și cu efectele negative asupra valorii lor nutritive. „Aditivii alimentari”, frecvent utilizați azi, sunt trecuți în revistă indicându-se natura, netoxicitatea și aportul zilnic acceptabil. „Accesoriile alimentare” sunt substanțe adăugate mâncărilor pentru sporirea calității lor gustative, multe având conținut ridicat de substanțe biologice active sau cu acțiune terapeutică. „Băuturile” sunt elemente ce asigură în general necesarul hidric. Sunt enumerate diverse sortimente de apă, sucurile naturale, dar și răcoritoarele industriale cu diverse adaosuri. Dintre băuturile alcoolice se recomandă vinul roșu, în cantitate moderată, pentru conținutul său în antioxidanți și flavonoizi.

„Alimentele ecologice și alimentele funcționale” suscită interes prin prezentarea efectelor nocive ale alimentelor neecologice, contaminate cu diverși poluanți (organoclorurate, organofosforice, compuși steroizi etc.). „Alimentele funcționale” și „Suplimentele nutriționale” sunt capitolele care încheie monografia.

În „Concluzii” se subliniază importanța alimentației fiziologice, a autocontrolului permanent, cu adoptarea unui stil de viață potrivit vieții moderne. Ca orice activitate umană, nici opera colegilor noștri nu este perfectă, dar umplând golul de mult resimțit în literatura noastră biomedicală, putem încheia cu spusele marelui stihuitor „CARTE FRUMOASĂ CÎNSTE CUI TE-A SCRIS”

Prof. dr. Ion ANGHEL

Catedra de Fiziologie UMF Cluj-Napoca

DESPRE BOLILE FILOSOFILOR. CIORAN

Marta Petreu

"Biblioteca Apostrof", colaborare cu Editura Polirom - 2008

BOLILE LUI CIORAN DUPĂ CIORAN

Un amplu și provocator studiu al Martei Petreu a apărut recent în "Biblioteca Apostrof" (colaborare cu Editura Polirom): "Despre bolile filosofilor. Cioran". Volumul are 124 pagini și sintetizează o amplă bibliografie, cu peste 300 trimiteri, marea majoritate la bine cunoscutele cărți ale lui Emil Cioran - și demn de subliniat, cu deosebire "Caiete" I, II și III, un adevărat jurnal - la corespondență și convorbiri. Puține sunt mărturiile apropiatilor săi și lipsesc orice referințe de specialitate, documente de ordin medical. Abordarea aceasta subiectivistă a problemelor devine însă fascinantă tocmai prin profunzimea forării în gândirea și în trăirile afective ale marelui filosof. Avem deci în față un "dosar medical Cioran" întocmit nu pe baze științifice, ci exclusiv pe percepțiile și interpretările bolnavului. Am folosit și noi aceeași metodă livrescă, extinzând investigația.

Emil Cioran s-a născut la 8 aprilie 1911 lângă Sibiu, la Rășinari. Despre copilăria sa mărturisea, târziu, în 1977: "Eram un copil destul de robust: pe cât sunt acum de bolnăvicios, pe-atâta eram atunci de rezistent!... A fost o copilărie nemaipomenit de fericită"... ("El Pais"). În 1978 vine cu o precizare dramatică: "Copilăria mea a fost raiul pe pământ... Răul s-a petrecut pe la 16-17 ani. Tinerețea mea a fost o adevărată catastrofă. Am început să sufăr de insomnie; eram incapabil să fac ceva. În timpul zilei trebuia să mă culc" ("Suddeutsche Zeitung"). Asupra acestei insomnii va reveni mereu: "Atunci ceva s-a petrecut în viața mea, o prăbușire. Mi-am pierdut somnul... Mă plimbam noaptea, eram ca o stafie" (1984, Tübingen); "La douăzeci și șase, douăzeci și șapte de ani dormeam două-trei ore cel mult... nu se înțelege nici una din reacțiile mele fără a le raporta la acea catastrofă. Era atât de grav, încât maică-mea plângea... toată noaptea vagabondam..." (1984, "Vogue Italia"); "Acolo (la Sibiu, n.n.) am trăit cea mai mare tragedie a vieții mele, o tragedie care a durat câțiva ani și care m-a marcat pentru restul zilelor... Anume, pe la vreo douăzeci de ani mi-am pierdut somnul... Noptile alea de la Sibiu sunt la originea viziunii mele asupra lumii (1994, în "Aussichten des Denkens", M. Jakob, München).

Salvarea lui Cioran a fost prima sa carte, "Pe culmile disperării" (București, 1934): "E o carte pe care am scris-o la douăzeci și doi de ani, un fel de testament, fiindcă mă gândeam că după ea am să mă sinucid. Dar am supraviețuit" (idem). În aceeași geneză situează Cioran și a patra carte, "Lacrimi și sfîinți" (București, 1937): "Cartea asta reprezintă deznodământul unei crize care a durat șapte ani, o criză făcută din insomnii... Am înțeles totuși un lucru: nopțile albe sunt de o importanță capitală!" Înțelegem de ce

el închină mai târziu insomniei acest scurt imn: "Aveam șaptesprezece ani și credeam în filozofie... Când ai venit tu Insomnie, să-mi scuturi carnea și orgoliul... tu care într-o singură noapte dăruiești mai multă cunoaștere decât zilele încheiate în odihnă..." ("Précis de décomposition", Paris, 1949).

Cum sfâșierea sa lăuntrică o înspăimântă pe mamă, ea consultă un medic specialist care se gândește la sifilis. Analiza a fost negativă: "Aveți sângele curat", îl informează acesta, "nu vă bucurați?" "De fapt, nu prea" i-a răspuns sincer Cioran, care tocmai citind o carte despre geniu și sifilis, aștepta de aici șansa lui creativă: "Voiam să fiu sifilitic" (M. Jakob, idem).

Insomnia aceasta din tinerețe a fost dusă de Cioran din plan fizic (cel clinic!) în metafizica sa. Citim în "Amurgul gândurilor" (Sibiu, 1940): "Noptile albe (...) te fac un adevărat scafandru al Timpului. Cobori, cobori spre lipsa lui de fund..." Pentru ca după aproape treizeci de ani să adâncească ideea: "Durerea își duce la capăt misiunea în timpul nopților de nesomn, când se împlinește și se deschide ca o floare. Ea este atunci nemărginită ca noaptea pe care o imită" ("Le mauvais Demiurge", Paris, 1969). Plângându-se de nesomn ca de-o suferință, cum și este în realitate, Cioran o transformă într-o valoare de patrimoniu individual: "În timpul insomniilor, în chip de consolare, îmi spun că aceste ceasuri de care devin conștient le zmulg neantului și că, dacă aș fi dormit, ele nu mi-ar fi aparținut, ba nici nu ar fi existat vreodată" (idem).

Afectivitatea tânărului insomniac avea o puternică notă de melancolie și asupra acesteia el țese o întreagă teorie. Mai întâi, privind izvoarele: "Nu există nici un motiv de a nu fi trist. Așa este tristețea legată de fire, încât precede omul" (1936, "Cartea amăgirilor"). Ni se propun altă dată "13 reguli pentru a învinge pesimismul", printre care: încordarea sufletului, luciditatea, a fi trist cu metodă ș.a. Chiar un poem ar putea fi încheiat cu aforismele din "Amurgul gândurilor" (1940): "Melancolia e singurul sentiment care dă drept omului la majusculă"; "Melancolia - nimb vaporos Temporalității"; "Melancolia? A fi îngropat de viu în agonia unui trandafir"; "Melancolia e nebunie în sensul în care parfumul este o stare anormală"; "Melancolia exprimă toate posibilitățile de cer ale pământului"; "Melancolia introduce atâta muzică în năruirea minții"; "În tristețe totul devine suflet"; "Melancolia este o religiozitate fără nevoia Absolutului, o lunecare în lumea fără atracția transcendentului"; "Melancolia este un delir estetic".

La vârsta afirmării, Cioran continuă să dezvăluie meandrele stării sale de suflet. În "Précis de décomposition" (1949) scria: "Tristețile izvorăsc din fragilitatea relațiilor

noastre cu absolutul”; “Tristețea se află chiar la rădăcina pierzaniei noastre”; “Tristețea e poezia păcatului originar”; “Melancolia e starea de vis a egoismului: nici un alt obiect în afară de sine”; Tristețea se mulțumește cu un cadru întâmplător, dar melancoliei îi trebuie desfrâu de spații, peisajul infinit, pentru a-și răspândi grația vapoasă”. Aceasta îi apare lui Cioran ca o teribilă forță: “Datorită melancoliei – alpinism al leneșilor – escaladăm, lungiți în pat, toate piscurile și ne purtăm visele deasupra tuturor genurilor” (“Syllogismes de l’amertume”, 1952). Aici ni se indică și remediul, verificat de el însuși cu trei decenii în urmă: “Filozofia e leac împotriva tristeții” (idem).

Ființă chinuită, Cioran constată cu disperare “fericirea atât de rară a oamenilor triști”. El conștientizează că “nu se poate trăi cu tristeți și deznădejdi îndelungate și continui” și vede “clipele de infinită bucurie, străfulgerările extatice, viziunile luminoase” drept “reacții și compensații după îndelungate chinuri și după îndelungate tristeți” (anii ’30, în volumul “Singurătate și destin”, 1991). Cu anii, filozoful își menține opinia: “În timp ce tristețea se justifică atât prin reflexie, cât și prin observație, bucuria nu are nici un temei, ea ține de delir. E imposibil să fim veseli pentru că trăim, în schimb suntem triști de cum deschidem ochii” (“Le mauvais Démon”, 1969). Ne păcălește pe toți, pentru că repede se deconspiră: “Suntem în adâncurile unui infern, în care fiecare clipă e un miracol” (idem); și mai târziu: “Excedat de toți. Dar îmi place să râd. Și nu pot să râd singur” (“Aveux et anathèmes”, 1987). Are de aceea dreptate Andrei Pleșu, comentând: “Cioran e un om trist, chinuit de tristețea sa, bucuos de tristețea sa și, în fond, vindecat de orice tristețe”.

Mai există o coordonată a personalității “psihosomatie” a lui Cioran: anxietatea. El semnalează “spaima care bântuie în adâncurile și pe suprafețele vieții” (pentru că “tot ceea ce viețuiește se iubește pe sine”) și vede tocmai în “voluptățile angoasei” soluția vindecării de obsesia morții (“Précis de décomposition”, 1949). Cum omului îi este specifică subiectivitatea, “anxiosul își construiește spaima, apoi se instalează în ele: un rentier al martirajului” (“Le mauvais Démon”, 1969). Viziunea va deveni plinară cu “Syllogismes de l’amertume” (1952): “Există o angoasă înăscută care ne ține loc de știință și de intuiție” - așa explicându-se de ce “angoasa era ceva răspândit încă din vremea cavelor” - dar mai intervine o alta: “Nemulțumit cu suferințele reale, anxiosul își impune altele, închipuite”. Tema va fi analizată cu finețe și în volumul “De l’inconvénient d’être né” (1973): “Anxietatea nu este provocată de nimic, ea caută să-și dea o justificare” și “se agață” de toate pretextele pe care “le-a inventat”; “Pentru anxios nu există diferență între succes și eșec (...) Amândouă îl turbură la fel”. Întrucât este însă vorba de “un rău providențial”, care reprezintă “baza existenței și prosperității anxiosului”, “să vrei să-l vindeci înseamnă a-i strica echilibrul său”. Nici în îndoială nu poate fi găsit remediul, deoarece și ea este “cauză comună cu răul”

(idem). O ultimă evaluare a filozofului o situează în însăși condiția umană: “Anxietatea, departe de a fi urmarea unui dezechilibru nervos, se sprijină pe însăși structura lumii acesteia” (“Aveux et anathèmes”, 1987).

“Suferința” este cuvântul-cheie care ne apropie de boala propriu-zisă și el acoperă o arie predilectă pentru gândirea lui Cioran. Publicistica din tinerețe (începând cu 1933) îi conferă o strălucitoare aură eroică: “Toate trăirile care nu pleacă dintr-o suferință intensă sau dintr-o maladie organică nu pot depăși stadiul estetic, fiindcă ele nu pleacă dintr-o interioritate bogată, ci dintr-o regiune periferică”; “În suferință omul este absolut singur... o singurătate în care ești apăsător de existență”; “Suferința se convertește în bucurie, bucuria în suferință și totul în vâpăi și vâpăile în tristețe”; “A învăța să suferi este semnul cel mai elocvent al prezenței unui simț dezvoltat pentru eternitate”; “Arta de a suporta durerea”. În 1940 se arată la fel de avântat: “Nu mi-e frică de suferințe, cât de resemnarea ce le-ar urma” (“Amurgul gândurilor”); “Omul trebuie să sufere până la scârba de suferință și de el însuși” (idem); “Pe spinii acestei lumi mă odihnesc mai bine și când mă înfierbânt devin eu însumi un spin în trupul Ziditorului și al zidirilor lui” (Îndreptar pătimas”).

Statistica făcută de Cioran în 1949 (“Précis de décomposition”) ne înfloară: “Cincizeci și nouă de secunde din fiecare moment al meu au fost închinare suferinței sau (...) ideii de suferință”. Deci nu numai faptul în sine, ci și meditația asupra lui, percepția. Abia în 1956 (“La tentation d’exister”) vom înțelege rațiunea atracției sale: “A suferi: singura modalitate de a dobândi senzația că ești”. Anul 1969 (“Le mauvais Démon”) aduce și suferinței o reverență: “A suferi înseamnă a produce cunoaștere”; “Suferința e pentru unii o necesitate, o poftă și o împlinire”; “În plan spiritual, orice durere este o șansă; dar numai în plan spiritual”. Cu vârsta, Cioran își asumă tot mai tranșant suferința (“De l’inconvénient d’être né”, 1973): “Misiunea mea e să sufăr pentru toți cei care suferă fără știe. Trebuie să plătesc pentru ei, să ispășesc inconstiența lor, șansa pe care o au de a ignora până la ce punct sunt ei nefericiți”; “Trebuie să suferi până la capăt, până în momentul când încetezi să crezi în suferință”.

“Toată viața am fost bolnăvicios”, notează Cioran în 1961 (“Caiete”, I). Prima sa boală recunoscută, pentru care a trebuit să facă repetate cure balneare (la Ocna Sibiu și Techirghiol), a fost reumatismul articular apărut pe la 16 ani, în urma expunerilor la frig, cum apreciază el, deoarece îi plăcea să umble desculț până în noiembrie și să intre în apa înghețată a râului de lângă casă (“Caiete”, III). S-au asociat insomniile, exact când făcea balneoterapie la Ocna Sibiu. Destul că într-o scrisoare de la 19 ani putea spune: “La vârsta mea puțini cunosc ceea ce înseamnă boala și durerea. Poate din acest motiv eu pricep unele lucruri mai bine decât alții” (1930, către Bucur Țincu). Este momentul când apreciază că “suferința adevărată izvorăște din boală”,

că “tot ceea ce este profund în lumea aceasta nu poate răsări decât din boală”, că aceasta “este un eroism”, “o luptă” și că, în fond, “omul este un animal bolnav” (1934, “Pe culmile disperării”). Mai târziu precizează: “A fi bolnav înseamnă a trăi într-un prezent conștient” (“Amurgul gândurilor”, 1940). Și totuși, sănătatea este pentru Cioran “un bine, cu siguranță”, chiar dacă “celor care o posedă le-a fost refuzată șansa de a-și da seama de ea” (“De l’inconvenient d’être né”, 1973).

Durerile articulare îl vor urmări toată viața. Cioran era foarte sensibil și la infecțiile respiratorii. Acuza deseori dureri de stomac pe care le pune pe seama unei “gastrite” și pentru care își impunea multe restricții dietetice. Se mai plângea de o extremă meteorosensibilitate, acuzând când soarele prea viu, când variațiile mari de temperatură, curenții de aer și, obișnuit, schimbările de anotimp. La 48 de ani nota: “Întotdeauna am fost semibolnav, chiar și atunci când eram sănătos” (“Caiete”, I). Într-o convorbire amintea de “indispoziția globală” pe care toată viața a resimțit-o, accentuată cu anii, dar “nu o maladie” (“El Pais”, 1983). Altfel spus, Cioran a suferit “dacă nu chiar de boală, de lipsa sănătății cel puțin” (1979, “Ecartèlement”). Pe la 60 de ani apar hipertensiunea arterială, tulburările de vedere și hipertrofia prostatei: “beteșugurile vârstei”, notează el (1972, “Caiete”, III). Cioran era de aceea foarte atent la semiologia organelor și își monitoriza starea de sănătate, așa cum se vede în scrisorile către cei apropiați sau în însemnările de jurnal. Spre 70 de ani lamentația lui ne poate apare, de aceea, deplin justificată: “Când te gândești că de atâta vreme nu fac decât să mă îngrijesc de propriul meu cadavru, străduindu-mă să-l cârlesc, în loc să-l arunc la gunoi, spre binele amândurora” (“Ecartèlement”, 1979).

Batrânețea, cu “metehnele” ei, a fost și ea o problemă care l-a preocupat obsedant pe Cioran. Ajuns la 48 de ani, o anticipa neliniștit: “Simt vârsta Vieții, îi simt bătrânețea, decrepitudinea ei” (“Précis de décomposition”, 1949). Totuși, părea s-o privească cu o lucidă detașare: “De fiecare dată când Timpul mă martirizează îmi spun că unul din noi trebuie să cedeze, căci nu e posibil să continui la nesfârșit în acest crud față în față” (“L’inconvenient d’être né”, 1973). Mai târziu va mărturisi însă teama de ea, încât o judecă aspru: “Bătrânețea nu este, în definitiv, decât pedeapsa pentru faptul de a fi trăit” (“Ecartèlement”, 1979). Spre 70 de ani o acceptă, împăcat: “Simt din ce în ce mai mult greutatea vârstei (...) În rest, fac inițierea bătrâneții” (scrisoare către C. Noica, 1980).

Marile spaime s-au concentrat asupra judecății sale. O premoniție? “N-aș vrea să-mi pierd mintea”, scria la peste douăzeci de ani împliniți, în “Amurgul gândurilor”. Își mai îngăduia pe atunci să facă și frondă, continuând: “Dar este atâta vulgaritate în a o păstra! Să veghezi inutil neînțeleșul lumii și al lui Dumnezeu și să extragi știința din chin”. Avea în jur de patruzeci de ani când se plângea: “De câte ori nu mi s-a întâmplat să întrezăresc scăpătarea cerebralității, istovirea conștiinței, ultima scenă a gândirii, urmate de o lumină care-mi îngheață sângele în vine!” (“Syllogismes de l’amertume”, 1952). Știm că ani în șir el s-a socotit un bolnav “cu nervii” și a purtat eticheta de “neurastenic”.

Penultimul capitol al cărții Martei Petreu se intitulează “boala fără nume” și tratează despre boala de care filozoful “s-a temut cel mai tare” și căreia “nu i-a dat numele”. Ea l-a și răpus, “după o lungă și umilitoare degradare”. Autoarea stabilește, pe baza însemnărilor din “Caiete”, “de când a început Cioran să se plângă de proasta funcționare a creierului său: din ianuarie 1958. Adică, de la 47 de ani”. Nemiloase notații se aglomerează aici în cursul anilor: “culmi de abulie”, “creier bolnav”, “dezagregare a memoriei”, “abdicările creierului”, “încețoșarea și întunecarea creierului”, “oboseala creierului”, “ramolire”, “eclipse zilnice ale creierului” etc. Nu ne poate surprinde atunci invocația lui patetică, citată în întregime: “Puteri cerești, ajutați-mă să nu mă destram, nu mă lăsați să pier sub ochii mei, faceți în așa fel încât să nu fiu martorul propriei mele decăderi...!” (“Caiete”, I). Cum nici gândul, exprimat într-o scrisoare către Noica în 1980, sub imperiul unor lecturi de psihiatrie: “E înnebunitor! Și e tare păcat că spiritul n-a găsit alt sediu decât creierul”.

După fractura de col femural din 5 martie 1993 “s-a frânt și ceea ce-i mai rămăsese din luciditate”. Uită limbile și le încurcă, suferă o puternică regresie infantilă, are o expresie “rătăcită dar blândă”: “Cioran n’etait plus Cioran” (cf. Sanda Stolojan). Moare în 20 iunie 1995. Comunicarea se făcea, în ultima perioadă, doar prin priviri.

Prof. dr. doc. Dumitru Dumitrașcu

Clinica Medicală III

U.M.F. “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

ÜBER DIE KUNST DES RECHTEN ALKOHOLGENUSSES - EINE KLEINE KULTURIGESCHICHTE DES ALKOHOLS

(Despre arta consumului corect de alcool - o mică istorie culturală a alcoolului)

Judith Rosta, Manfred V Singer

Editura Shaker Verlag, Aachen 2008

ISBN 978-3-832-7222-7

Profesorul Singer din Manheim este unul dintre cei mai cunoscuți pancreatologi și alcoologi din Europa. Doctor *honoris causa* al Universității noastre, Domnia sa păstrează legături cu *alma mater napocensis*, iar direct, sau prin discipoli, participă frecvent la manifestările noastre științifice.

Ultima dumnealui carte nu este de știință „pură”, așa cum a fost **Alcohol and the gastrointestinal tract** (Karger 2006), ci o carte de cultură medicală.

Împreună cu Judith Rosta și cu colaborarea lui Peter Feick, în această carte Profesorul Singer realizează o excursie captivantă în cultura consumului de alcool și a implicațiilor sale medicale.

Structurată în ordine cronologică, fiindcă abordarea urmează perspectiva istorică, lucrarea se ocupă de modul în care alcoolul sub aspect sociologic, antropologic, medical, tehnologic, a influențat omenirea și a fost oglindit în produsele sale culturale.

Primul capitol este dedicat perioadei preistorice și antice (de la 6000 î.e.n. până la 100 e.n.) și prezintă băuturile fermentate din Mesopotamia, Asiria, Babilon, Creta, aria Mediteraneeană, Caucaz și Persia sub aspectul funcțiilor sale nutritive, hidrice, medicale și a implicațiilor religioase. Sunt cuprinse și acte normative ale producției și consumului de alcool din acea perioadă.

Capitolul 2 ocupă un arc mare de timp de la perioada germanică (sec 3 e.n. până în prezent). Din nou alcoolul este privit ca aliment și ca mijloc de combatere a setei (în perioada când apa potabilă nici nu se găsea peste tot), dar și ca medicament plurivalent. Conceptul de dependență de

alcool s-a dezvoltat abia în secolul 19 când au apărut și mișcările contra alcoolului, ce propovăduiau abstenența. Nu lipsește prezentarea utilizării medicale a alcoolului în secolul 20. Este prezentat și rolul social al alcoolului, inclusiv ca semn al standardului de viață. Implicațiile religioase ale consumului de alcool sunt de asemenea pe larg discutate. De aici se merge mai departe la atitudinea religiilor față de alcool și la actele legislative laice care doresc să controleze consumul de alcool. Un mic capitol este dedicat medicilor abstenenți care condamnau consumul de alcool, considerat o dovadă de decădere și depravare.

Partea a 3-a cuprinde aspecte sociologice ale utilizării și abuzului de alcool.

După o bibliografie de nu mai puțin de 18 pagini, urmează un apendix cu date biochimice, fiziologice și clinice sumare asupra alcoolului și alcoolismului, care translatează cartea din sfera culturală în cea biomedicală.

Lucrarea este tipărită în foarte bune condiții, cu o pictură din perioada rococo pe coperta cartonată (un cuplu bând vin, de Nattier) și cu multe ilustrații și tabele în interior.

Această carte se citește cu mare plăcere; cine nu și-ar dori așa un tip de lectură noaptea la veioză? Și traducerea ei în engeză sau/și română ar fi extrem de folositoare.

Prof. dr. Dan Dumitrașcu

Clinica Medicală III

U.M.F. “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Revista *Clujul Medical*, cu o apariție de 4 numere pe an, publică articole originale, de cercetare clinică sau fundamentală, cazuri clinice, sinteze din literatură, referate privind standardizarea, tutoriale, scrisori către editor, recenzii de cărți, anunțuri privind evenimente profesionale, precum și alte materiale, la aprecierea comitetului editorial.

Articolele sunt publicate după analiza acestora de către referenți aleși de către comitetul editorial dintre personalitățile marcante în domeniul respectiv, fără ca acestora să li se dezvăluie numele și apartenența autorilor. Autorii ale căror articole au fost respinse sau necesită revizuirii vor fi anunțați în scris.

Trimiterea spre publicare a unei lucrări științifice necesită îndeplinirea mai multor cerințe:

- lucrarea este originală și nu a mai fost publicată în altă revistă sau carte;
- articolul nu încalcă Copyright-ul sau alt drept de proprietate;
- manuscrisul a fost revăzut și aprobat de către toții autorii săi.

Pentru aceasta revista *Clujul Medical* solicită la momentul trimiterii materialelor o declarație explicită semnată de către toți autorii care să confirme cele menționate anterior.

Pregătirea manuscriselor

Manuscrisele vor fi trimise în format electronic (pe suport de CD sau prin email).

Pentru alcătuirea unui manuscris în format electronic este necesară respectarea următoarelor cerințe:

- **textul** va fi scris în format Word (se recomandă a nu se transforma fișierele în format PDF). Manuscrisele vor fi redactate cu caractere Times New Roman de 12 puncte, cu semne diacritice românești, liniile de text fiind spațiate la un rând și jumătate. Paginile de text vor fi numerotate consecutiv, începând cu pagina de titlu. Manuscrisele vor avea maximum 8 pagini de text pentru articolele originale, 4 pagini de text pentru cazurile clinice, 2 pagini de text pentru scrisorile către editori și o pagină de text pentru recenzii. Pentru publicarea de sinteze din literatură, articole educative și anunțuri privind evenimentele profesionale se va lua legătura cu comitetul de redacție înainte de pregătirea și remiterea materialului. Se vor folosi doar abrevierile standard, după o prealabilă folosire a termenului complet. Se recomandă evitarea abrevierilor în titlul și rezumatul lucrării;

- **tabelele** vor fi trimise în fișiere separate, numerotate cu cifre romane, în ordinea apariției lor în text;

- **imaginile** se vor trimite sub forma TIFF sau BMP, numerotate consecutiv cu cifre arabe, în ordinea inserării în text;

- **legenda** tabelelor și imaginilor constituie un fișier separat. Autorii nu vor încorpora în manuscris figurile și tabelele, ci vor indica poziția în care doresc să fie inserate acestea printr-un aliniat care va conține textul: (*loc pentru figura nr....*) sau (*loc pentru tabelul nr....*).

Nu vor fi acceptate spre publicare decât figurile de foarte bună calitate. Ilustrațiile color pot fi publicate în condiții optime, cu condiția ca autorii să suporte integral costurile suplimentare. Toate figurile vor avea numele pacientului mascat; pe imaginile feței pacienților se va aplica o bandă neagră peste ochi, pentru a împiedeca identificarea.

În cazul în care se dorește reproducerea unor imagini publicate anterior, este necesară anexarea permisiunii scrise a autorului și a editurii în care s-a făcut publicarea anterioară, cu menționarea sursei de publicare.

Pentru toate lucrările cu caracter prospectiv sau experimental care implică subiecți umani va fi specificat acordul comisiei de etică medicală a instituției în care s-a făcut studiul.

Structura manuscriselor

Pagina de titlu (pagină separată) cuprinde: titlul lucrării, numele complet al tuturor autorilor, departamentul și instituția unde s-a efectuat lucrarea, codul poștal, localitatea, județul, numărul de telefon sau/și fax, adresa de email pentru contactarea primului autor precum și adresa completă pentru corespondență.

Rezumatul (pagină separată) va precede textul articolului.

Pentru articolele originale rezumatul nu va depăși 250 de cuvinte, fiind structurat astfel: 1) obiective; 2) material și metodă; 3) rezultate; 4) concluzii. Pentru sintezele din literatură și articolele educative rezumatele nu vor depăși 200 de cuvinte. Pentru prezentările de cazuri rezumatul va avea maximum 150 cuvinte. În cadrul acestuia va fi evidențiat motivul prezentării, ce este particular la cazul prezentat și locul aspectelor prezentate în domeniul cunoștințelor despre boala în cauză.

Pentru fiecare lucrare vor fi selectate 3-5 **cuvinte cheie** din Index Medicus, care vor fi inserate imediat după

rezumat.

Fiecărei lucrări îi va fi anexată și **traducerea în engleză a rezumatului**. Lucrările redactate în limba engleză vor avea anexat un rezumat în limba română.

Introducerea va defini subiectul lucrării și va prezenta stadiul cunoștințelor în domeniul din care este lucrarea trimisă spre publicare.

Secțiunea de **Material și metodă** va descrie lotul de pacienți studiați, echipamentul folosit precum și metodologia de studiu utilizată. De asemenea se va preciza și metodologia de analiză statistică folosită.

Secțiunea de **Rezultate** va prezenta concis datele obținute, preferabil sub formă de tabele și grafice.

Capitolul de **Discuții** va prezenta interpretarea rezultatelor proprii în lumina datelor relevante din literatură.

Manuscrisul va fi încheiat de secțiunea **Concluzii** care vor fi formulate cu claritate.

Bibliografia va cuprinde lucrările citate în text, în ordinea apariției lor, iar inserarea lor în text se va face între paranteze drepte []. Titlurile revistelor medicale vor fi abreviate conform cu Index Medicus. Pentru un articol se citează toți autorii dacă sunt 6 sau mai puțini. Peste 7 autori se citează numai primii 3, numele acestora fiind urmat de precizarea “et al”. Stilul aplicat referințelor bibliografice este următorul:

1. Articol:

Schmidt WA, Schmidt H, Schincke B, et al. Standard reference values for musculoskeletal ultrasonography. Ann Rheum Dis 2004;63:988-994

2. Articol în formă electronică

Drayer DE, Koffler D. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis 2008;1. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

3. Carte:

Wilson KJ, Waugh A. Anatomy and physiology in health and illness. 3th Edition, Churchill Livingstone 1996

4. Capitol de carte:

Ptasznik R. Sonography of the shoulder. In: van Holsbeek MT, Introcaso JH (eds) Musculoskeletal Ultrasound, 2nd Edition, Mosby, 2001, 463-516

Trimiterea manuscriselor pentru publicare

Manuscrisele vor fi expediate la redacția revistei Clujul Medical la următoarea adresă de e-mail: clujulmedical@umfcluj.ro. În titlul email-ului va fi trecut cuvântul „manuscris” urmat de precizarea tipului acestuia (articol original, prezentare de caz, scrisoare către editor, etc) și de numele și prenumele primului autor. Un e-mail de confirmare a primirii manuscrisului va fi trimis de redacție autorului la adresa indicată pentru corespondență.

Pentru articolele nesolicitate de redacție și acceptate de publicare se percepe o taxă aprobată anual în biroul de senat al universității. Pentru 2009 este de 100 RON și se plătește la redacție direct (Dorina Sorcoi) sau prin mandat poștal.

Abonamente

Pentru 2009: 100 RON - se plătesc la redacție (Dorina Sorcoi) direct sau prin mandat poștal.

The *Clujul Medical* journal is published quarterly and the papers accepted for publication include original paper on clinical or fundamental research, clinical case reports, reviews, tutorials, letters to editors, educational papers, book reviews, announcements of professional events, as well as other papers upon decision of the editorial board.

The articles are published after being analyzed by referees with expertise in specific fields, without revealing the authors' names and position. The authors of the articles that have been rejected or need revision will be announced in written.

Submitting a scientific paper for publishing is subject to the fulfilment of the following statements:

- the paper is original and has not been published in other journals or books;
- the paper does not infringe upon any copyright or other proprietary right;
- the manuscript has been reviewed and approved by all named authors.

With respect to publication, *Clujul Medical* journal require to submit a declaration signed by all authors about the mentioned statements.

Preparing the manuscripts

The manuscripts should be sending in electronic format (CD or e-mail).

For submitting a manuscript in electronic format the following requirements need to comply with:

- **the text** should be write as Word document (not as PDF format), in 12p Times New Roman fonts, 1.5 line spacing. Pages should be numbered beginning with the title page. The manuscripts include a maximum of eight text pages for original articles, four pages for clinical case reports, two text pages for letters to the editors and one text page for notes. The editorial board should be contacted before preparing and submitting the papers in case of literature reviews, educational articles and announcements for professional events. Use only standard abbreviations; the full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text. In the title and the abstract the abbreviations should be avoid;

- **the tables** should be sending in distinct sections, numbered with roman numbers according to the order which they are mentioned in text;

- **the illustrations** (images) should be TIFF or BMP files, numbered with Arabic numbers, in order of text insertions;

- **the legend** for tables and images is a distinct file. Authors should not insert images, diagrams or tables within the text. They have to indicate the desired location for insertion by means of a paragraph, such as: (*location for figure no...*) or (*location for table no...*).

High quality images exclusively will be accepted for publication. Color images can be published under excellent quality conditions, given that authors can bear the entire additional costs thus incurred. The names of the patients should be concealed on all illustrations; patients in all photos should have a black band over their eyes in order to prevent their identification.

In case where reproduction of previously published images is intended, it is necessary to attach the written consent of the author and of the publishing house where it was priorly published, including the source.

All prospective or experimental papers involving human subjects should include the agreement granted by the ethics commission of the institution where the research was conducted.

Structure of the manuscript

Title page (on a distinct page) include: title of the paper, full names of the authors, department and institution where the study was conducted, postal code, city, district, phone and/of fax number, e-mail address for contacting the first author and full postal address for correspondence.

Abstract (on a distinct page) precede the body text.

In case of original articles, abstracts should not exceed 250 words and should have the following structure: 1) aims; 2) patients and methods; 3) results, 4) conclusions. In case of literature reviews and educational papers abstracts should not exceed 200 words. For case reports, the abstract should not exceed 150 words. The purpose of presentation, peculiarities of the case and ranking of the issues approached within the general knowledge of the respective condition should be underlined in abstract.

Three to five **key words** will be for every paper from Index Medicus and these words will be inserted after the

abstract.

Papers published in English language will have attached a translation of the abstract in Romanian language.

Introduction should define the topic of the paper and should present the stage of the current knowledge in the field.

The **Patients and methods** section describe the group of patients studied, the methodology, the equipment, and the statistic analysis methodology.

The **Results** section should concisely present the data obtained, preferably in tables and diagrams.

The **Discussions** section should include interpretation of own results, from the perspective of relevant data in the literature.

Conclusions of the paper shall be clearly stated in the end.

References include the works quoted in the text, according to their occurrence in the text, inserted between square brackets []. Titles of medical journals should be abbreviated according to the Index Medicus. All authors will be quoted for an article, if they are up to six. Over seven authors only the first three will be quoted, and their names will be followed by the "et al" indication. The following format should be used for listed references:

1. Article:

Schmitd WA, Schmitd H, Schincke B, et al. Standard reference values for musculoskeletal ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2004;63:988-994

2. Article in electronic form:

Drayer DE, Koffler D. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 2008;1. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

3. Book:

Wilson KJ, Waugh A. Anatomy and physiology in health and illness. 3th Edition, Churchill Livingstone 1996

4. Book chapter:

Ptasznik R. Sonography of the shoulder. In: van Holsbeek MT, Introcaso JH (eds) *Musculoskeletal Ultrasound*, 2nd Edition, Mosby, 2001, 463-516

Sending manuscripts for publication

Manuscripts should be delivered to the *Clujul Medical* journal editorial office to the following e-mail address: clujulmedical@umfcluj.ro. In the title of the message should be write the word "manuscript" followed by the type of the paper (original article, case report, letter to the editor) and the name and surname of the first author. The editorial office will send a confirmation e-mail to the correspondence address.

For the papers not invited by the editorial board and accepted for publications there is a publication fee yearly decided by the board of the University. This year it is 25 Euro to be paid by check or money order to Mrs Dorina Sorcoi to the address of the publisher.

Subscription

2009: 25 Euro to be paid by check or money order to Mrs Dorina Sorcoi, to the adress of the publisher.