

Editor

Dan L. Dumitrașcu

Comitet de redacție

(Editorial board)

Monica Acalovschi

(Cluj-Napoca)

Andrei Achimaș (Cluj-Napoca)

Doina Azoicăi (Iași)

Radu Badea (Cluj-Napoca)

Grigore Băciut (Cluj-Napoca)

Gyorgy Benedek (Szeged)

Marius Bojiță (Cluj-Napoca)

Anca Buzoianu (Cluj-Napoca)

Radu Câmpăanu (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)

Laurențiu Nedelcu (Brașov)

Radu Oprean (Cluj-Napoca)

Virgil Păunescu (Timișoara)

Luminița Pleșca-Manea

(Cluj-Napoca)

Aurel Popa-Wagner

(Greifswald)

Paul J. Porr (Sibiu)

Piero Portincasa (Bari)

Ioana Robu (Cluj-Napoca)

Vlaicu Sandor (Cluj-Napoca)

Adrian Săftoiu (Craiova)

Nadia Schmidt (Cluj-Napoca)

Florin Stamatian (Cluj-Napoca)

Luminița Stanciu (Londra)

- Clujul

Medical -

Revistă de Medicină și Farmacie

Nr. 2, Vol. LXXXII, 2009

ISSN 1222-2119

CUPRINS

Editorial 155

Articole de orientare

Patologie digestivă

Fiziologia motilității veziculei biliare (articol în engleză)

PIERO PORTINCASA 157

Motilitatea și tranzitul în intestinul subțire (articol în engleză)

JUERGEN BARNERT 161

Patologie imunologică

Evaziunea imună - factor important în patogeniza infecției cu virusul citomegalic

ERICA CHIOREAN, NICOLAE MIRON, VICTOR CRISTEA 167

Aspecte actuale în imunodeficiența comună variabilă

MARIANA MARC, ALINA GRAMA, CORINA CORPODEAN 171

Modificări ale statusului imunologic la vârstnici

CRISTINA CĂTANĂ, VICTOR CRISTEA 177

Patologie pediatrică

Evaluarea în practica de ambulator a dinamicii de dezvoltare

staturo-ponderale la copii

RADU REVNIC, NICOLAE MIU, LUCIA AGOȘTON-COLDEA 181

Medicină Dentară

Sisteme radiologice digitale extraorale - mijloace moderne de analiză

radiologică a câmpului protetic

RADU-ANDREI MOGA 187

Cercetare experimentală și de laborator

Efectul administrării unui extract polifenolic obținut din sămburi de struguri

asupra balanței oxidanți-antioxidanți și orientării spațiale într-un model

experimental de apnee de somn

CEZAR CRISTIAN LOGIN, ADRIANA BĂBAN, ADRIANA MUREȘAN, NICOLETA

DECEA, REMUS MOLDOVAN, DORINA LOGIN, SIMONA IORDACHE 192

Efectul administrării topice de vitamina A și C asupra balanței

oxidanți/antioxidanți la animale cu membrana timpanică perforată

CĂTĂLIN RAUS, ADRIANA MUREȘAN, ERMIL TOMESCU,

SIMONA TACHE, REMUS MOLDOVAN, NICOLETA DECEA 197

Cercetare clinică

Patologie cardiovasculară

Efectele hemodializei asupra perfuziei miocardice și activității electrice cardiace

FELIX CIOVICESCU, LAURENȚIU STOICESCU, CAIUS DUNCEA,

DAN RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, SORIN CRIȘAN 201

Gradul depresiei se corelează cu evoluția pacienților cu insuficiență cardiacă

ANCA FARCAȘ, NOUR OLINIC 206

- Clujul Medical -

Revistă de Medicină și Farmacie

Nr. 2, Vol. LXXXII, 2009

ISSN 1222-2119

Patologie renală

Sindroame nefrotice la adulți explorate prin biopsie renală în județul Cluj și unele județe limitrofe: spectru etiologic, aspecte epidemiologice
SILVIA SPÂNU, INA MARIA KACSO, COSTEL SPÂNU, PETRE FLORESCU,
ANCA CRISTEA, CONSTANTIN CRĂCIUN, MIRELA GHERMAN-CĂPRIOARĂ 212

Evaluarea calității vieții în cazul pacienților cu transplant renal și dializați cronic prezentând infecție cu virus hepatitic C
IOANA ADELA RAȚIU, SIMONA HINȚ, GABRIEL BAKO, MIHAI LUCAN 217

Patologie neurologică

Valorile LDL-colesterolului apreciate prin prisma indicațiilor ghidului ATP III (NCEP) la pacienții cu stroke din Clinica de Neurologie Cluj
TEODOR ȘTEFAN FISCHER, ȘTEFANIA KORY-CALOMFIRESCU, RĂZVAN
MEDREA, ALEXANDRU CENTEA, LĂCRAMIOARA PERJU DUMBRAVĂ 222

Patologie oftalmologică

Complicațiile oculare în principalele boli cu substrat disimunitar și markerii imunologici
CRISTINA DOBRE 227

Patologie dermatologică

Indicatori clinici și bioumorali cu valoare prognostică în Mycosis-ul fungoides
CORINA MIHAELA MOCANU, NICOLAE MAIER 232

Patologie hematologică

Aspecte clinico-biologice și evolutive în beta-talasemia minoră
MIRUNA ANTONESCU, SORINA DOMNIȚA, IOAN VICTOR POP 237

Patologie genetică

Polimorfismele Ala-9Val (Mn-SOD2) și Arg213Gly (EC-SOD3) și riscul pentru apariția vitiligo-ului
LUCIA MARIA PROCOPCIUC, ILEANA OLTEANU 242

Patologie oncologică

Rezultatele morfopatologice ale terapiei locoregionale ghidată radiologic în cancerul hepatocelular (articol în engleză)
HORIA MARIN, MICHAEL C. SOULEN 246

Aportul mamografiei în diagnosticul tumorilor mamare: experiența unui studiu longitudinal prospectiv cu durată de 3 ani
ANGELICA CHIOREAN, MAGDA DUMA, SILVIU SFRÂNGEU,
RALUCA ROMAN, SORIN DUDEA, SORANA BOLBOACĂ 253

Patologie profesională

Aplicarea chestionarului EUROQUEST ca test screening pentru depistarea encefalopatiei toxice la solvenți organici
MARIA-M. DINGA, ARISTOTEL COCĂRLĂ, HOREA PITARIU,
ȘTEFAN ȚIGAN, AUREL MOCANU 259

Alin Șerbănescu (Cluj-Napoca)
Radu Tutuian (Zurich)

Editorial office

Mihaela Băciuț

Cristian Bârsu

Simona Clichici

Horațiu Colosi

Ofelia Crișan

Daniela Fodor

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@umfluj.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

Comitet de redacție

(Editorial board)

Monica Acalovschi

(Cluj-Napoca)

Andrei Achimaș (Cluj-Napoca)

Doina Azoicăi (Iași)

Radu Badea (Cluj-Napoca)

Grigore Băciut (Cluj-Napoca)

Gyorgy Benedek (Szeged)

Marius Bojiță (Cluj-Napoca)

Anca Buzoianu (Cluj-Napoca)

Radu Câmpănu (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)

Laurențiu Nedelcu (Brașov)

Radu Oprean (Cluj-Napoca)

Virgil Păunescu (Timișoara)

Luminița Pleșca-Manea

(Cluj-Napoca)

Aurel Popa-Wagner

(Greifswald)

Paul J. Porr (Sibiu)

Piero Portincasa (Bari)

Ioana Robu (Cluj-Napoca)

Vlaicu Sandor (Cluj-Napoca)

Adrian Săftoiu (Craiova)

Nadia Schmidt (Cluj-Napoca)

Florin Stamatian (Cluj-Napoca)

Luminița Stanciu (Londra)

- Clujul

Medical -

Revistă de Medicină și Farmacie

Nr. 2, Vol. LXXXII, 2009

ISSN 1222-2119

Patologie psihiatricăModalitatea optimă de suport psihologic acordat pacienților
cu leucemie acută – grupul omogen sau heterogen?

ANDRADA PÂRVU, LJUBOMIR PETROV 266

Patologie pediatrică

Tiroidita autoimună la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1

OCTAVIA COSTIN, PAULA GRIGORESCU-SIDO, VICTORIA CREȚ 270

Medicină DentarăStatusul odontal al molarului de 6 ani și frecvența anomaliilor dento-maxilare
în faza a doua a dentației mixte. Studiu pe un lot de copii din Cluj-NapocaMIHAELA PASTRAV, VIORICA ȚĂRMURE, OVIDIU PASTRAV,
ELVIRA COCĂRLĂ 275**Caz clinic**

Sindrom Klinefelter cu mozaicism 46xy/47xxy în asociere cu multiple

afecțiuni endocrine, anemie Biermer și agenezie renală unilaterală

MARIANA STROE, ANA-MARIA CHIRILĂ, CARMEN TOMA, GHEORGHE

DRĂGĂTOIU, GEORGETA HAZI, PAVEL ORBAI, ILEANA DUNCEA 278

Principii moderne de tratament al leziunilor coronare frontale

OVIDIU PĂSTRĂV, ANGELA POP, MIHAELA PĂSTRĂV 282

Istoria medicinei și a farmaciei**Comemorări**

Profesorul Cristian Maiorovici (1908-1957)

HONORIUS POPESCU 285

Profesor Dr. Nicu Ghergulescu (1939-1998)

FELIX MARIAN 287

90 DE ANI DE ÎNVĂȚĂMÂNT MEDICAL ROMÂNESC LA CLUJ

Începutul Facultății de Medicină și Farmacie din Cluj. Partea a II-a

FLOREA MARIN 289

In memoriam

Profesor Dr. Doc. Crișan Mircioiu (1913-2009)

NICU GEORGE IONESCU 295

Recenzii

NEUROȘTIINȚE Aplicații clinice ale descoperirilor recente

(D. L. Dumitrașcu, Cristina Hoțoleanu)

PETRU DEREVENCO 297

Figuri de farmaciști români (I. Grecu, Gh. Mermeze, A. Negru)

SORIN EMILIAN LEUCUȚA 298

- Clujul

Medical -

Journal of Medicine and Pharmacy

Nr. 2, Vol. LXXXII, 2009

ISSN 1222-2119

CONTENTS

Editorial 155

General Articles

Digestive Pathology

Physiology of gallbladder motility
PIERO PORTINCASA 157

Motility and transit in the small bowel
JUERGEN BARNERT 161

Immunologic Pathology

Immune evasion – an important factor in the pathogenesis of the cytomegalic virus infection
ERICA CHIOREAN, NICOLAE MIRON, VICTOR CRISTEA 167

Current aspects in common variable immunodeficiency
MARIANA MARC, ALINA GRAMA, CORINA CORPODEAN 171

Alteration of the immunological status in elderly
CRISTINA CĂTANĂ, VICTOR CRISTEA 177

Pediatric Pathology

Evaluation in ambulatory practice of staturo-ponderal development of infant and children
RADU REVNIC, NICOLAE MIU, LUCIA AGOȘTON-COLDEA 181

Dental Medicine

Extraoral digital radiological systems – modern methods of radiological analysis of the prosthetic field
RADU-ANDREI MOGA 187

Basic research

The effect of the polyphenols extract obtained from grape seeds on the oxidative status and on the spatial orientation in an experimental model of sleep apnea
CEZAR CRISTIAN LOGIN, ADRIANA BĂBAN, ADRIANA MUREȘAN, NICOLETA DECEA, REMUS MOLDOVAN, DORINA LOGIN, SIMONA IORDACHE 192

The effect of topical A and C vitamin application on oxidant/antioxidant balance in perforated rat tympanic membrane
CĂTĂLIN RAUS, ADRIANA MUREȘAN, ERMIL TOMESCU, SIMONA TACHE, REMUS MOLDOVAN, NICOLETA DECEA 197

Clinical Investigations

Cardiovascular Pathology

Haemodialysis effects on myocardial perfusion and on heart electric activity
FELIX CIOVICESCU, LAURENȚIU STOICESCU, CAIUS DUNCEA, DAN RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, SORIN CRIȘAN 201

Alin Șerbănescu (Cluj-Napoca)
Radu Tutuian (Zurich)

Editorial office

Mihaela Băciuț

Cristian Bârsu

Simona Clichici

Horațiu Colosi

Ofelia Crișan

Daniela Fodor

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

Comitet de redacție

(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 Câmpănu (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)

Laurențiu Nedelcu (Brașov)

Radu Oprean (Cluj-Napoca)

Virgil Păunescu (Timișoara)

Luminița Pleșca-Manea

(Cluj-Napoca)

Aurel Popa-Wagner

(Greifswald)

Paul J. Porr (Sibiu)

Piero Portincasa (Bari)

Ioana Robu (Cluj-Napoca)

Vlaicu Sandor (Cluj-Napoca)

Adrian Săftoiu (Craiova)

Nadia Schmidt (Cluj-Napoca)

Florin Stamatian (Cluj-Napoca)

Luminița Stanciu (Londra)

- Clujul

Medical -

Journal of Medicine and Pharmacy

Nr. 2, Vol. LXXXII, 2009

ISSN 1222-2119

Severity of depression influences the clinical course of heart failure patients

ANCA FARCAȘ, NOUR OLINIC 206

Nephrologic PathologySpectrum of biopsy proven nephropathies causing nephrotic syndrome in adults in the county of Cluj and some of the neighbored counties: etiology and epidemiology
SILVIA SPÂNU, INA MARIA KACSO, COSTEL SPÂNU, PETRE FLORESCU, ANCA CRISTEA, CONSTANTIN CRĂCIUN, MIRELA GHERMAN-CĂPRIOARĂ 212

The evaluation of life quality in patients with renal transplant and chronic dialysis presenting HCV infection

IOANA ADELA RAȚIU, SIMONA HINȚ, GABRIEL BAKO, MIHAI LUCAN 217

Neurologic PathologyLDL-cholesterol levels in the light of the ATP III (NCEP) guidelines in stroke patients at the Neurology Department – Emergency County Hospital Cluj
TEODOR ȘTEFAN FISCHER, ȘTEFANIA KORY-CALOMFIRESCU, RĂZVAN

MEDREA, ALEXANDRU CENTEA, LĂCRĂMIOARA PERJU DUMBRAVĂ 222

Ophthalmologic Pathology

Eye involvement in the main disimunitary diseases

CRISTINA DOBRE 227

Dermatologic Pathology

Clinical and bio-umoral indicators with prognostic value in fungoides mycosis

CORINA MIHAELA MOCANU, NICOLAE MAIER 232

Haematologic Pathology

Clinical-biological and evolutive aspects in minor beta thalassemia

MIRUNA ANTONESEI, SORINA DOMNIȚA, IOAN VICTOR POP 237

Genetic Pathology

Ala-9Val (Mn- SOD2) and Arg213Gly (EC-SOD3) Polymorphisms and the risk for vitiligo

LUCIA MARIA PROCOPCIUC, ILEANA OLTEANU 242

Oncologic Pathology

Histopathologic Outcome of Neoadjuvant Image-Guided Therapy of Hepatocellular Carcinoma

HORIA MARIN, MICHAEL C. SOULEN 246

The role of mammography in diagnosing breast tumors: the experience of a 3 years longitudinal prospective study

ANGELICA CHIOREAN, MAGDA DUMA, SILVIU SFRÂNGEU, RALUCA ROMAN, SORIN DUDEA, SORANA BOLBOACĂ 253

Occupational Pathology

The Administration of EUROQUEST Questionnaire as screening test in order to detect the toxic encephalopathy to organic solvents

MARIA-M. DINGA, ARISTOTEL COCĂRLĂ, HOREA PITARIU, ȘTEFAN ȚIGAN, AUREL MOCANU 259

- Clujul

Medical - Journal of Medicine and Pharmacy

Nr. 2, Vol. LXXXII, 2009

ISSN 1222-2119

Psychiatric Pathology

The advantages of homogenous groups of psychological support
in contrast with the heterogenous groups

ANDRADA PÂRVU, LJUBOMIR PETROV 266

Pediatric Pathology

Autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

OCTAVIA COSTIN, PAULA GRIGORESCU-SIDO, VICTORIA CREȚ 270

Dental Medicine

The odontal status of the first permanent molar and the frequency of
dento-maxillary abnormalities in the second phase of mixed dentition.

Study on a group of children in Cluj-Napoca

MIHAELA PASTRAV, VIORICA ȚĂRMURE, OVIDIU PASTRAV,
ELVIRA COCĂRLĂ 275

Clinical case

Klinefelter syndrome with mosaicism 46XY/47XXY associated with multiple
endocrines disorders, Biermer anemia and unilateral renal agenesis

MARIANA STROE, ANA-MARIA CHIRILĂ, CARMEN TOMA, GHEORGHE
DRĂGĂTOIU, GEORGETA HAZI, PAVEL ORBAI, ILEANA DUNCEA 278

Modern principles in treating the crown lesions in anterior teeth

OVIDIU PĂSTRĂV, ANGELA POP, MIHAELA PĂSTRĂV 282

History of Medicine and Pharmacy

Commemorations

Professor Cristian Maiorovici (1908-1957)

HONORIUS POPESCU 285

Professor Dr. Nicu Ghergulescu (1939-1998)

FELIX MARIAN 287

90 YEARS OF ROMANIAN MEDICAL EDUCATION IN CLUJ

The beginnings of Medicine and Pharmacy Faculty of Cluj. Part II.

FLOREA MARIN 289

In memoriam

Professor Dr. Doc. Crișan Mircioiu (1913-2009)

NICU GEORGE IONESCU 295

Reviews

NEUROSCIENCES Clinical applications of recent knowledge
(D. L. Dumitrașcu, Cristina Hoțoleanu)

PETRU DEREVENCO 297

Romanian pharmacists (I. Grecu, Gh. Mermeze, A. Negru)

SORIN EMILIAN LEUCUȚA 298

Alin Șerbănescu (Cluj-Napoca)
Radu Tutuian (Zurich)

Editorial office

Mihaela Băciuț

Cristian Bârsu

Simona Clichici

Horațiu Colosi

Ofelia Crișan

Daniela Fodor

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

Un număr de schimbări survenite de la apariția numărului precedent ne-au determinat să vi le semnalăm Dvs., cititorii noștri, în acest editorial.

Dorim să vă anunțăm că în sfârșit revista noastră are un site pe internet: **www.clujulmedical.umfcluj.ro**, unde puteți găsi toate numerele Clujului Medical cu lucrări în extenso începând cu numărul 1/2007.

Existența acestui site face mult mai accesibile datele lucrărilor Dvs., crescând mult șansa de a fi citite și citate de alți autori din întreaga lume. De acum încolo, articolele pentru publicare pot fi trimise și prin acest site spre redacție. Deocamdată, însă, acceptăm manuscrise și la adresa de internet **clujulmedical@umfcluj.ro**.

Datorită acestui site, revista noastră va putea fi ușor indexată în cataloagele internaționale. Pe de altă parte, ne-am interesat la CNCSIS și facem în prezent demersuri ca să trecem în acest an la categoria B+ pe plan național.

În al doilea rând dorim să vă informăm că s-a decis ca articolele trimise la redacție spre publicare să fie referate exclusiv prin internet, ceea ce aduce revista noastră în domeniul de bună practică al revistelor consacrate. Modul în care majoritatea comunității universității noastre s-a implicat în activitatea de recenzare a manuscriselor (chiar dacă unii dintre referenți erau la prima sarcină de acest tip) a animat în general în sens pozitiv spiritul critic al colegilor noștri și a constituit un liant de solidarizare.

Rodul acestui nou stil de evaluare a manuscriselor transpare în acest număr din nou. Prezintă lucrări originale și referate de interes, elaborate la Cluj și în alte centre din țară și străinătate.

Păstrăm caracterul multidisciplinar și interdisciplinar al revistei.

În fine, ați constatat o nouă schimbare de copertă. Modificarea se explică prin necesitatea alinierii la aspectul grafic al brandului universității noastre, conturat între timp.

Cu speranța că acest număr va oferi fiecărui cititor măcar câteva pagini de interes,

Vă urăm vară plăcută!

DAN L. DUMITRAȘCU

Editor



PHYSIOLOGY OF GALLBLADDER MOTILITY

PIERO PORTINCASA

Clinica Medica "A. Murri", Department of Internal Medicine and Public Medicine (DIMIMP), University Medical School, Bari, Italy

Abstract

Although not essential for survival, the gallbladder is the locus where the interplay of complex phenomena govern storage, concentration and secretion of hepatic bile, the fluid essential for intestinal digestive functions, and the major route of elimination of cholesterol, some hormones and compounds from the body. To achieve such goals, the gallbladder mucosa and smooth muscle layers are governed by subtle intrinsic and extrinsic neurohormonal mechanisms in the fasting and postprandial status, fully coordinated with gastric, intestinal, and extraintestinal organs, and involving the enterohepatic circulation of bile salts and bilirubin. The most evident manifestation of gallbladder dysfunction can be considered cholesterol gallstone disease in which gallbladder stasis plays a key role, together with fast crystallization-aggregation of cholesterol from cholesterol-supersaturated hepatic bile.

Keywords: gall bladder, gallstones, motility.

FIZIOLOGIA MOTILITĂȚII VEZICULEI BILIARE

Rezumat

Deși nu este esențială pentru viață, vezicula biliară este locul unde se întrepătrund fenomene complexe de înmagazinare, concentrare și secreție a bilei, foarte importante pentru digestie și locul major de eliminare a colesterolului și a altor componente. Pentru a își împlini aceste roluri, vezicula biliară și stratul său muscular sunt reglate de mecanisme subtile intrinseci și extrinseci de reglare, atât în condiții de jeun, cât și postprandial. Cele mai evidente consecințe ale disfuncției veziculare sunt reprezentate de litiaza cu colesterol, unde staza veziculei joacă un rol major alături de cristalizarea-agregarea colesterolului și saturația în colesterol a bilei.

Cuvinte cheie: veziculă biliară, calculi biliari, motilitate.

The gallbladder cannot be deemed only as a "passive" reservoir of hepatic bile. Physiologically, the gallbladder contracts actively during the interprandial and the postprandial periods to deliver variable amounts of concentrated bile into the duodenum [1]. This function, is under the control of subtle local and systemic neurohormonal mechanisms [2], which also involve maintenance of fasting gallbladder tone [3;4], and must be coordinated with mucosal functions able to signal intraluminal changes (e.g. bile composition, concentration, pH etc.). An extensive review on substances involved in humoral and paracrine control of the gallbladder smooth muscle contraction and relaxation is beyond the aim of this article and is available elsewhere [1;5]. Observations have dealt with

either experiments *in vitro* or in the clinical setting. Most important agents involved in contraction act on specific receptors or activate channels and include acetylcholine [6-8], CCK [6;9-14], endothelins [15-20], ERG1 [21], estrogen [22], GRP, Substance K, Substance P, ET-1, BRP, PACAP act on NANC transmission [23;24], histamine, bradykinin, prostaglandins, LTC₄, LTD₄ [25-29], motilin and the motilin agonist erythromycin [30-32], nitric oxide [33] and serotonin [27]. Agents involved in the relaxation of the gallbladder, by contrast, have been shown to be adrenaline and noradrenaline [34], bile salts [35], CGRP, PACAP, VIP, NT, PHI [24;33], fibroblast Growth Factor 15/19 [36], histamine [23;26], nitric oxide (NO* form) [33;37-39], progesterone [40;41], and PTH and PTHrP [42].

A 20 to 30% decrease of fasting gallbladder volume occurs in the fasting state, just before phase III (i.e. intense, regular coordinated contractions) of the intestinal

Articol intrat la redacție în data de: 09.06.2009

Acceptat în data de: 09.06.2009

Adresa pentru corespondență: p.portincasa@semeiotica.uniba.it

migrating motor complex (MMC). Emptying is associated with a rise in plasma motilin concentrations, and leads to a continuous small flow of bile in the intestinal lumen [43;44]. Postprandially, about 70-80% of bile is emptied into the duodenum in response to fat-containing foods (leading to duodenal release of cholecystokinin (CCK)). The degree of emptying depends on neuro-hormonal mechanisms and meal composition.

Hepatic bile is composed mainly of water (over 90%) in which three main biliary lipids (cholesterol, phospholipids, and bile salts) are held in solution [45;46], and is the primary excretory route for organic compounds such as cholesterol [47], lipid hormones and certain drugs with low water solubility.

Hepatic bile (average 20-25 mL) [6] is typically concentrated in the gallbladder during fasting (mainly overnight). Concentrated gallbladder bile flow into the intestine facilitates digestion and absorption of lipids and lipid soluble vitamins. Additionally, the presence of intraluminal bile in the intestine protects against intestinal bacterial overgrowth [48-50]. After secretion into the duodenum bile salts are reabsorbed in the distal ileum and transported back to the liver where they are secreted into bile (entero-hepatic circulation) [48;49]. The circulating bile salt pool comprises primary bile salts (cholate and chenodeoxycholate, synthesized *de novo* from cholesterol) and secondary bile salts (deoxycholate and lithocholate, more hydrophobic and produced in the colon by bacterial 7 α -dehydroxylation of primary bile salts [47]).

A primary role for gallbladder motility in gallstone formation is supported by the observation that daily CCK injection during total parenteral nutrition [51] or inclusion of dietary fat to enhance CCK release during rapid weight loss, restore gallbladder contractility and may prevent gallstone formation [52].

Conclusions

What is currently emerging is that the gallbladder is the target organ which - very early - can sense a number of metabolic and motility changes in the body. This is partly due to the complicated network of innervation, receptors, mucosa and smooth muscle function involved within the gallbladder wall.

For the motility, many conditions are able to influence the gallbladder performance, with the most preeminent feature being the formation and growth of cholesterol gallstones. Following the *primum movens* of hypersecretion of hepatic cholesterol resulting in a condition of sustained *hypercholesterolemia* and cholecystosteatosis (involving long-term exposure of the gallbladder wall to cholesterol and cytotoxic bile salts), a type of *leiomyopathy* results implying morphological and functional abnormalities of plasma membranes and signal transduction in the smooth muscle. *In vivo* these changes account for impaired fasting and postprandial gallbladder motility and gallbladder

stasis. Many pathological conditions are able to interfere with physiological mechanisms of gallbladder motility and recent study indicate that this is also the case for a number of factors part of the metabolic syndrome. Further studies are urgently required in this field.

Bibliography

1. Portincasa P, Di Ciaula A., vanBerge-Henegouwen GP. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004 Apr;6(2):151-62.
2. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Oxford: Blackwell Science; 2002.
3. Niederau C, Heintges T, Rovati L, Strohmeyer G. Effects of loxiglumide on gallbladder emptying in healthy volunteers. *Gastroenterology* 1989;97:1331-6.
4. Konturek JW, Konturek SJ, Kurek A, Bogdal J, Olesky J, Rovati L. CCK receptor antagonism by loxiglumide and gall bladder contractions in response to cholecystokinin, sham feeding and ordinary feeding in man. *Nippon Heikatsukin Gakkai Zasshi* 1989;25:360-2.
5. Portincasa P, vanBerge-Henegouwen GP. Gallbladder smooth muscle function and its dysfunction in cholesterol gallstone disease. In: Afdhal NH, editor. *Gallbladder and biliary tract diseases*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2000. p. 39-63.
6. Portincasa P, Di Ciaula A, Baldassarre G, Palmieri VO, Gentile A, Cimmino A, et al. **Gallbladder motor function in gallstone patients: sonographic and *in vitro* studies on the role of gallstones, smooth muscle function and gallbladder wall inflammation.** *J Hepatol* 1994;21:430-40.
7. Stengel PW, Cohen ML. Muscarinic receptor knockout mice: role of muscarinic acetylcholine receptors M(2), M(3), and M(4) in carbamylcholine-induced gallbladder contractility. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 May;301(2):643-50.
8. Yegen B, Biren T, Onat F, Tankurt E, Gurmen N, Oktay S, et al. Modulation of gallbladder contraction by pirenzepine in humans. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1489-94.
9. Guarraci FA, Pozo MJ, Palomares SM, Firth TA, Mawe GM. Opioid agonists inhibit excitatory neurotransmission in ganglia and at the neuromuscular junction in Guinea pig gallbladder. *Gastroenterology* 2002 Feb;122(2):340-51.
10. Mawe GM. The role of cholecystokinin in ganglionic transmission in the guinea-pig gall-bladder. *J Physiol* 1991 Aug;439:89-102.
11. Mawe GM, Gokin AP, Wells DG. Actions of cholecystokinin and norepinephrine on vagal inputs to ganglion cells in guinea pig gallbladder. *Am J Physiol* 1994 Dec;267(6 Pt 1):G1146-G1151.
12. Morton MF, Welsh NJ, Tavares IA, Shankley NP. Pharmacological characterization of cholecystokinin receptors mediating contraction of human gallbladder and ascending colon. *Regul Pept* 2002 Apr 15;105(1):59-64.
13. Otsuki M. Pathophysiological role of cholecystokinin in humans. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 Mar;15 Suppl:D71-D83.
14. Suzuki S, Takiguchi S, Sato N, Kanai S, Kawanami T, Yoshida Y, et al. Importance of CCK-A receptor for gallbladder contraction and pancreatic secretion: a study in CCK-A receptor knockout mice. *Jpn J Physiol* 2001 Oct;51(5):585-90.
15. Al Jiffry BO, Meedeniya AC, Chen JW, Toouli J, Saccone GT. Endothelin-1 induces contraction of human and Australian possum gallbladder *in vitro*. *Regul Pept* 2001 Oct 15;102(1):31-9.

16. Al Jiffry BO, Chen JW, Toouli J, Saccone GT. Endothelins induce gallbladder contraction independent of elevated blood pressure in vivo in the Australian possum. *J Gastrointest Surg* 2002 Sep;6(5):699-705.
17. Al Jiffry BO, Toouli J, Saccone GT. Endothelin-3 induces both human and opossum gallbladder contraction mediated mainly by endothelin-B receptor subtype in vitro. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Mar;17(3):324-31.
18. Cardozo AM, D'Orleans-Juste P, Bkaily G, Rae GA. Simultaneous changes in intracellular calcium and tension induced by endothelin-1 and sarafotoxin S6c in guinea pig isolated gallbladder: influence of indomethacin. *Can J Physiol Pharmacol* 2002 May;80(5):458-63.
19. Huang SC, Lee MC, Wei CK, Huang SM. Endothelin receptors in human and guinea-pig gallbladder muscle. *Regul Pept* 2001 Apr 20;98(3):145-53.
20. Moumimi C, Gullikson GW, Gagarella TS. Effect of endothelin-1 on guinea pig gallbladder smooth muscle in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:549-53.
21. Parr E, Pozo MJ, Horowitz B, Nelson MT, Mawe GM. ERG K⁺ channels modulate the electrical and contractile activities of gallbladder smooth muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003 Mar;284(3):G392-G398.
22. Wang HH, Portincasa P, Wang DQH. Overexpression of estrogen receptor α (ER α) induces gallbladder hypomotility during cholesterol gallstone formation in mice. *Gastroenterology* 132[4], A2. 2007. Ref Type: Abstract
23. Brotschi EA, LaMorte WW, Williams LFJ. Effect of dietary cholesterol and indomethacin on cholelithiasis and gallbladder motility in guinea pig. *Dig Dis Sci* 1984;29:1050-6.
24. Greaves RR, O'Donnell LJ, Battistini B, Forget MA, Farthing MJ. The differential effect of VIP and PACAP on guinea pig gallbladder in vitro. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 Nov;12(11):1181-4.
25. Hemming JM, Guarraci FA, Firth TA, Jennings LJ, Nelson MT, Mawe GM. Actions of histamine on muscle and ganglia of the guinea pig gallbladder. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000 Sep;279(3):G622-G630.
26. Jennings LJ, Salido GM, Pozo MJ, Davison JS, Sharkey KA, Lea RW, et al. The source and action of histamine in the isolated guinea-pig gallbladder. *Inflamm Res* 1995;44:447-53.
27. Martinez-Cuesta MA, Moreno L, Morillas J, Ponce J, Esplugues JV. Influence of cholecystitis state on pharmacological response to cholecystokinin of isolated human gallbladder with gallstones. *Dig Dis Sci* 2003 May;48(5):898-905.
28. O'Riordan AM, Quinn T, Baird AW. Role of prostaglandin E(2) and Ca(2+) in bradykinin induced contractions of guinea-pig gallbladder in vitro. *Eur J Pharmacol* 2001 Nov 16;431(2):245-52.
29. Trevisani M, Amadesi S, Schmidlin F, Poblete MT, Bardella E, Maggiore B, et al. Bradykinin B2 receptors mediate contraction in the normal and inflamed human gallbladder in vitro. *Gastroenterology* 2003 Jul;125(1):126-35.
30. Catnach SM, Fairclough PD, Trembath RC, O'Donnell LJ, McLean AM, Law PA, et al. Effect of oral erythromycin on gallbladder motility in normal subjects and subjects with gallstones. *Gastroenterology* 1992;102:2071-6.
31. Xu QW, Scott RB, Tan DT, Shaffer EA. Effect of the prokinetic agent, erythromycin, in the Richardson ground squirrel model of cholesterol gallstone disease. *Hepatology* 1998;28:613-9.
32. Portincasa P, Altomare DF, Moschetta A, Baldassarre G, Di Ciaula A, Venneman NG, et al. The effect of acute oral erythromycin on gallbladder motility and on upper gastrointestinal symptoms in gastrectomized patients with and without gallstones: a randomized, placebo-controlled ultrasonographic study. *Am J Gastroenterol* 2000 Dec;95(12):3444-51.
33. Alcon S, Morales S, Camello PJ, Hemming JM, Jennings L, Mawe GM, et al. A redox-based mechanism for the contractile and relaxing effects of NO in the guinea-pig gall bladder. *J Physiol* 2001 May 1;532(Pt 3):793-810.
34. Persson CGA. Adrenoreceptors in the gallbladder. *Acta Pharmacol Toxicol* 1972;31:177-85.
35. Dopico AM, Walsh JV, Jr., Singer JJ. Natural bile acids and synthetic analogues modulate large conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BKCa) channel activity in smooth muscle cells. *J Gen Physiol* 2002 Mar;119(3):251-73.
36. Choi M, Moschetta A, Bookout AL, Peng L, Umetani M, Holmstrom SR, et al. Identification of a hormonal basis for gallbladder filling. *Nat Med* 2006 Nov;12(11):1253-5.
37. Greaves R, Miller J, O'Donnell L, McLean A, Farthing MJ. Effect of the nitric oxide donor, glyceryl trinitrate, on human gall bladder motility. *Gut* 1998;42:410-3.
38. McKirdy ML, McKirdy HC, Marshall RW, Lewis MJ. Evidence for the involvement of nitric oxide in the non-adrenergic non-cholinergic relaxation of sphincter muscle strips in vitro. *J Physiol (Lond)* 1992;446:592P.
39. McKirdy ML, McKirdy HC, Johnson CD. Non-adrenergic non-cholinergic inhibitory innervation shown by electrical field stimulation of isolated strips of human gall bladder muscle. *Gut* 1994;35:412-6.
40. Kline LW, Karpinski E. Progesterone inhibits gallbladder motility through multiple signaling pathways. *Steroids* 2005 Aug;70(9):673-9.
41. Kiaii B, Xu QW, Shaffer EA. The basis for progesterone impairment of gallbladder contractility in male guinea pigs in vitro. *J Surg Res* 1998;79:97-102.
42. Kline LW, Benishin CG, Pang PK. Parathyroid hormone (PTH) and parathyroid hormone-related protein (PTHrP) relax cholecystokinin-induced tension in guinea pig gallbladder strips. *Regul Pept* 2000 Jul 28;91(1-3):83-8.
43. DiMagno EP, Hendricks JC, Go VLW, Dozois RR. Relationships among canine fasting pancreatic and biliary secretions, pancreatic duct pressure, and duodenal phase III motor activity - Boldireff revisited. *Dig Dis Sci* 1979;24:689-93.
44. Stolk MFJ, van Erpecum KJ, Smout AJPM, Akkermans LMA, Jansen JB, Lamers CBHW, et al. Motor cycles with phase III in antrum are associated with high motilin levels and prolonged gallbladder emptying. *Am J Physiol* 1993;264:G596-G600.
45. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006 Jul 15;368(9531):230-9.
46. Portincasa P, Moschetta A, Mazzone A, Palasciano G, Svelto M, Calamita G. Water handling and aquaporins in bile formation: recent advances and research trends. *J Hepatol* 2003 Nov;39(5):864-74.
47. Russell DW, Setchell KD. Bile acid biosynthesis. *Biochemistry* 1992 May 26;31(20):4737-49.
48. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med* 1999 Dec 13;159(22):2647-58.
49. Hofmann AF. Bile Acids: The Good, the Bad, and the Ugly. *News Physiol Sci* 1999 Feb;14:24-9.

50. Sung JY, Shaffer EA, Costerton JW. Antibacterial activity of bile salts against common biliary pathogens. Effects of hydrophobicity of the molecule and in the presence of phospholipids. *Dig Dis Sci* 1993;38:2104-1112.

51. Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary

sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:25-31.

52. Gebhard RL, Prigge WF, Ansel HJ, Schlasner L, Ketover SR, Sande D, et al. The role of gallbladder emptying in gallstone formation during diet-induced rapid weight loss. *Hepatology* 1996;24:544-8.

MOTILITY AND TRANSIT IN THE SMALL BOWEL

JUERGEN BARNERT

Med. Klinik 3, Klinikum Augsburg, Germany

Abstract

This is a review of modern techniques for the assessment of the small bowel motility and transit. We review established and emerging techniques and suggest a priority for the use of each technique for clinical purposes.

Keywords: *intestinal motility, intestinal transit, motility, small bowel.*

MOTILITATEA ȘI TRANZITUL ÎN INTESTINUL SUBȚIRE

Rezumat

Prezentul referat trece în revistă tehnicile de estimare a motilității intestinului subțire și în special ale tranzitului. Sunt analizate tehnici clasice și recente, sugerând totodată o ierarhie de utilizare pentru scopuri clinice a fiecăreia dintre metode.

Cuvinte cheie: motilitate intestinală, tranzit intestinal, motilitate, intestin subțire.

Introduction

The direct assesment of the myoneural function of the small bowel is not yet possible in the clinical setting. Present studies in this field are restricted to the measurement of the intraluminal pressure and the transport of material placed in the lumen using for example isotopes, radioopaque markers and hydrogen breath tests (using nonabsorbable carbohydrates as a marker).

Motility

Physiology of small bowel motility

Although the morphology of the alimentary tract can simplistically be described as a muscular tube extending from the mouth to the anus, the motility of the gastrointestinal tract is organized in a complex way. The contractions of the gastrointestinal tract can be divided into two types:

- **Tonic contractions** are long lasting. Tone is a state of stable and protracted contraction of the smooth muscle. Tonic contractions form sphincters and haustral indentations of the colon. They are prominent in the proximal stomach and the gallbladder.

- **Phasic contractions** are short and (more and less) rhythmic. They predominate in the tubular esophagus, the distal stomach and the small intestine. Peristaltic phasic contractions transport a bolus aborally, simultaneous

contractions mix and grind the intestinal content.

In clinical practice manometry mainly measures phasic contractions. For measurement of tonic contractions in scientific studies a barostat device must be used.

The **motility pattern** in the small intestine in the fasting state is different from that after a meal (postprandial):

In the **fasting (interdigestive) state** the small intestine exhibits a recurring cycle of motor phenomena, the so called migrating motor complex (MMC). Periods alternate with periods of quiescence. It cycles every 50–220 minutes. The fasting (interdigestive) motility is divided into three distinct phases (Fig. 1):

- **Phase 1** exhibits no or little motor activity lasting 40–60% of the cycle length.

- **Phase 2**, occupying 20 to 30% of the cycle length. It exhibits random and irregular phasic contractions. Phase 2 leads to phase 3.

- **Phase 3** is the most distinct phase, characterized by a band of regular contractions ('activity front'). It cycles every 50 – 220 minutes. The maximal contractile frequency is determined by the slow wave frequency (i.e. 11/min in the duodenum, 7-8/min in the ileum). The band of contractions lasts for about 6-8 minutes and migrates aborally with 10% reaching the ileum. The velocity of migration of the phase 3 complex is 6-8 cm/min in the upper jejunum and about 1 to 2 cm/min in the ileum. Phase 3 complexes propagate over longer distances than phase 2 contractions. Two thirds of the phase 3 complexes originate in the stomach. Origin of phase 3 in the duodenum is observed in less than one third of the cycles and only rarely in the proximal jejunum.

Articol intrat la redacție în data de: 11.06.2009

Acceptat în data de: 11.06.2009

Adresa pentru corespondență: juergen.barnert@t-online.de

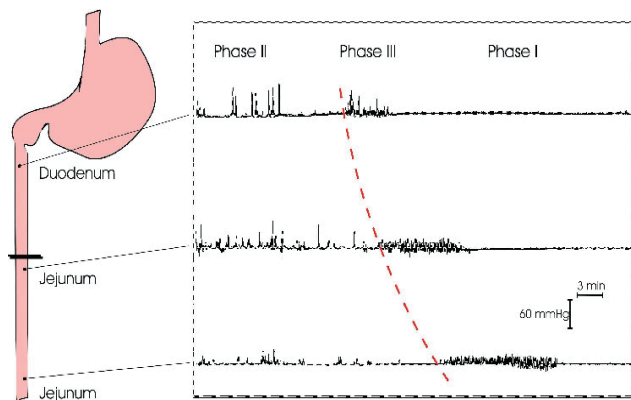


Fig. 1. Intraluminal pressure recordings (manometry) of the fasting motility from the duodenum and jejunum of a healthy person. Phases 1 to 3 are indicated. The propagation front of phase 3 is shown by a dashed line (--).

If food is ingested, the cyclic fasting (interdigestive) pattern is abolished for 3-10 hours and replaced by a band of random contractions called **fed pattern** (Fig. 2). It resembles phase 2 contractions of the fasting pattern. The duration of this fed pattern depends on the caloric value of the food and the type of food components. The contractions observed in the fed pattern are both stationary / segmental and propulsive. The stationary / segmental contractions squeeze the small food particles against the villi to increase absorption. The propulsive contractions transport the chyme over short segments.

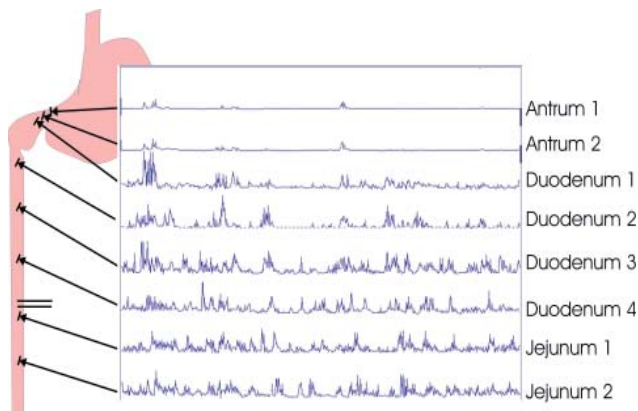


Fig. 2. Intraluminal pressure recordings (manometry) of a typical fed (postprandial) motility from the duodenum and jejunum of a healthy person. Note the irregular but persistent phasic pressure activity.

Motility and transit

Phase 3 of the **interdigestive (fasting) motility** was said to sweep the fasting gut clear of accumulated debris and was compared to a 'house-keeper'. But observations in animal experiments [1] suggested that transit rates are maximal just before phase 3, in late phase 2. It was hypothesized by the authors of this animal study that

phase 3 may function as a 'back stop' serving as a barrier to prevent backflow of luminal content into the quiescent part of the intestine. The intestinal transit time in dogs were shorter in the fed state than in phase 2 of the interdigestive state, the beginning of phase 3 and in phase 1 (Fig. 3). In this experiment the propagation of phase 3 of the MMC correlated in a almost linear way with the velocity of a fluid bolus injected just before the beginning of the activity front of phase 3. In humans Sarna et al. [2] observed that the contractions in phase 3 propagate over longer distances than phase 2 (5.2 cm vs. 2.6 cm). Kerlin et al. [3] observed in healthy controls that approximately 50% of flow in the interdigestive state occurred during periods associated with the phase 3 of the MMC.

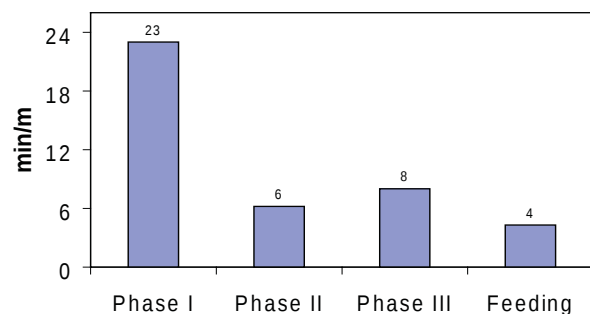


Fig. 3. Relations between the flow and the different motility pattern (assessed by electrical activity) in the fasting (phase 1 to phase 3) and fed state in dogs. Note that flow is fastest in phase 2 of the interdigestive motility and in the fed state (from Bueno et al. [1]).

In dogs the flow rates of the digesta in the **fed state** were threefold higher (333 ml/hr) than in phase1 (104 ml/h) of the interdigestive MMC [1]. In the canine jejunum the propagation of intestinal contents was most of all influenced by the length of spread of contraction waves [4] (Schemann, Ehrlein Gastroenterology 1986). The propagation velocity of the contraction waves and the frequency of contractions exhibited a smaller effect. In this study a formula diet (Meritene^R, 1 kcal/ml) produced the slowest transit time and the shortest spreading waves in the small intestine compared to meals with oleic acid (0.15 kcal/ml), glucose (0,5 kcal/ml) and casein-hydrolysate (0,5 kcal/ml). Compared to a noncaloric control meal (cellulose) oleic acid, glucose and casein-hydrolysate caused a 50% reduction of the transit time, and the formula diet (Meritene^R) caused a reduction of 70% .

Small bowel manometry

The direct measurement of pressure activity in the small bowel, i.e. small bowel manometry, has entered clinical practice, although it remains confined to spezialized centers. In most institutions, a perfused multilumen catheter assembly is used and the assembly is

customized. For antroduodenal recordings, the assembly should include an array of closely spaced sensors to straddle the pylorus as well as recording sites in the duodenum and proximal jejunum. For small intestinal recordings, several widely spaced recording sites are more appropriate. These assemblies are placed under fluoroscopic guidance and recordings are typically performed for several hours during fasting and following the ingestion of a standardized liquid or solid meal. Recordings are analyzed for the various parameters of the MMC, for the presence and nature of the motor response to the meal, and for abnormal patterns. Ambulatory systems have been developed that combine solid-state miniaturized strain gauges, data loggers and appropriate computer software.

But it must be kept in mind that manometry only measures lumen-occluding contractions. If contractions are not lumen-occlusive the contractile force is dissipated by the lumen contents.

Abnormalities in small bowel manometry can be divided into two varieties:

- *Uncoordination of the small bowel motility* refers to abnormalities of the enteric nervous system. In the fasting state abnormalities of phase 3 of the MMC are here the most prominent feature. Absence of any phase 3 complex in a six hour fasting study and abnormalities in the propagation of phase 3 complexes are important signs of intestinal dysmotility as are intense bursts of phasic pressure activity. Inability of a meal to induce a fed (postprandial) pattern or to interrupt fasting motor activity is a just as important characteristic of intestinal dysmotility.

- *Abnormal low contraction amplitudes* (<10 mmHg) refer to diseases of the small muscle of the gastrointestinal tract.

Dysmotility disorders

Two causes of intestinal dysmotility are known:

- *Visceral myopathy*, a disorder of the smooth muscle.

- *Intestinal neuropathy*, a disorder of the nerve cells of the gastrointestinal tract.

Both forms can only reliably be diagnosed and differentiated by microscopic examination of full-thickness biopsy specimens containing all layers of the intestinal wall. Careful pathological examinations for abnormalities in the smooth muscle and the myenteric plexus with special stains must then be carried out. In clinical practice this will be made only in few special patients, because such specimens can only be obtained by laparotomy. Subsequent to biopsy manometry is a suitable tool in diagnosing and differentiating the two forms. In intestinal neuropathy the contractions are uncoordinated but their amplitude is normal (Fig.4). In myopathy the converse is seen: the contractions are mostly coordinated but their amplitude is diminished. But manometry is not able to differentiate the idiopathic from secondary forms in which the intestinal is involved in systemic diseases of the nervous system (central nervous

system diseases, paraneoplastic neuropathy, autonomic neuropathy) or the muscles (amyloidosis, scleroderma, dermatomyositis, myopathies).

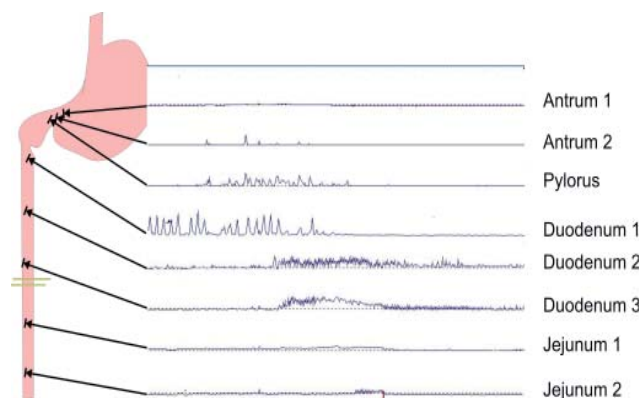


Fig. 4. Intraluminal pressure recordings (manometry) of fasting motility from the duodenum and jejunum of a patient with neuroathic chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). Fasting tracing shows a simultaneous phase 3 activity in the duodenum with failure to migrate into the jejunum.

The most important clinical manifestation of intestinal dysmotility disorders is the chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). Primary forms of this disorder are called chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). These expressions are used regardless of cause. These patients exhibit the symptoms of an obstruction of the small intestine in the absence of a mechanical blockage. The symptoms are those of an ileus with repeated episodes of nausea, vomiting, abdominal pain and distension. Many are subjected to more than one diagnostic laparotomy before the correct diagnosis is considered. The most commonly used and available diagnostic technique is radiography. Findings on plain films may include a picture of paralytic ileus or one which mimics mechanical obstruction.

Transit measurement

Radiology

For many years, the sole technique for the assessment of intestinal motor function was the radiologic observation of the passage of barium through the gut. Cinefluorography can well describe wall contractions and barium flow through the small intestine, but its periods of observation are limited and the barium filling represents a situation different from either the fasting or the postprandial state. In chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) relevant observation can be already made on a plain film of the abdomen. When performing a small-bowel-follow-through with barium enteroclysis (small bowel barium enema) is very useful to detect lesions in the small intestine and to rule out a mechanical obstruction of the small intestine. The most striking features in CIPO are the presence of a mega-duodenum and dilated small bowel loops in addition to a

delayed transit of barium through the small intestine. But this technique is too insensitive, subjective, and extremely difficult to assess small bowel motility disorders.

Hydrogen (H_2) breath test

The small intestine in humans is unable to break down some carbohydrates like lactulose, a synthetic disaccharide comprised of the sugars D-galactose and D-fructose. Bacteria in the large intestine are able to ferment lactulose, releasing hydrogen (H_2) as one of the final products. The gaseous hydrogen is quickly absorbed into the blood and exhaled from the lungs. After ingestion of lactulose and measurement of hydrogen in the exhaled breath, we can assess how long it takes for the test meal to reach the cecum. After reaching the colon a sharp peak of hydrogen concentration will appear in the exhaled breath (Fig.5). Alternatively a test meal may be used containing unabsorbable carbohydrates such as baked beans. Their fermentation by colonic bacteria is producing a sufficient amount of hydrogen as a rule.

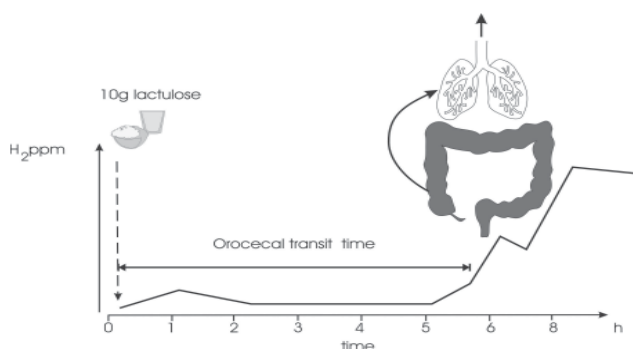


Fig 5. Measurement of oro-cecal transit time with the hydrogen breath test: The diagram illustrates the principle of this technique. In this case 10 g of lactulose has been mixed to a test meal and then ingested by the patient. About 6 hours later there is a sudden rise in the quantity (ppm) of hydrogen (H_2) in the exhaled breath. This is the time when the lactulose arrives in the cecum.

Most clinical studies are done using an iso-osmotic solution of lactulose which reaches the cecum in about 90 minutes. The oro-cecal transit time was said a good indicator for the speed of the small intestine passage [5]. LaBrooy et al. [6] (1983), however, found a considerable intra- and intersubject variation using aqueous test solutions with doses of 10, 15 and 20g lactulose. In this study oro-cecal transit time tended to decrease with increasing doses of lactulose. The addition of lactulose to a liquid meal containing carbohydrate, fat, and protein decreased the coefficient of variation of the test results. Similar observations were reported in another study [7]. The considerable acceleration of the oro-cecal transit time by lactulose was also shown in a study comparing the lactulose breath test with the sulphasalazine/sulphapyridine (SLZ/SP) method. The mean orocal transit time was assessed in this study using

a semisolid test meal (rice pudding) to which lactulose or SLZ/SP were admixed. The mean oro-cecal transit time was 2.92 hours by the lactulose/breath test and 4.84 hours by the SLZ/SP method. Admixing both markers to the test meal showed that the oro-cecal transit assessed by the lactulose/breath test correlate well with transit simultaneously assessed by the SLZ/SP method. Read et al. [8] compared the lactulose/breath test and scintigraphy in measuring small bowel transit time. They used a solid test meal containing sausages, mashed potatoes, baked beans and pineapple custard. Admixing lactulose to the test meals shortened the transit time through the small bowel. In addition, increasing doses of lactulose shortened more and more the small bowel transit time. It was also shown that transit times assessed with 10g of lactulose admixed to water were much shorter (0.8 hr) compared to the same dose in the standard meal (4.2 hr.).

In conclusion it must be kept in mind that the lactulose/breath test provides only an estimate of small intestine transit time when using it in clinical practice. Although the lactulose/breath test used with a test meal gives more representative and reproducible results, a drink of lactulose is often used in clinical practice. Performing the test with a test meal is very time consuming and patients often break off the test. Other problems to be considered in the lactulose breath test are delayed gastric emptying and bacterial overgrowth of the small intestine. In 5-20% of the population the colonic bacteria do not form H_2 from unabsorbed carbohydrates ('non-producer').

Scintigraphy

The technique of labelling food with a small amount of radio-isotope and plotting its progress through the small intestine by means of a gamma camera placed over the abdomen allows quantitative data to be obtained for gastric emptying, the residence of the meal in the small intestine and for the rate of entry of residues of the meal into the colon. The most common problem with the scintigraphic technique is the poor resolution, which makes it difficult or impossible definitely to ascribe radioactivity in the gamma camera image to a specific organ, especially in cases where overlap between the abdominal organs is present. In small bowel transit studies ileal loops are often superimposed on the cecum and ascending colon. Special care has to be used in analyzing the temporal pattern and differential counting in the carefully outlined regions of interest. The gastric emptying curve and the colonic filling curve must be subtracted to obtain the small intestinal curve. Another problem in small bowel scintigraphy is to define the transit time. The question is for example whether the head of the meal should be taken as reference point or if one should subtract the half-time for the gastric emptying from the half-time of colonic filling.

An interesting study was performed by Greydanus et al. [9]. They assessed small bowel transit of a test meal (labelled with $^{111}\text{Indium}$) in patients with intestinal

neuropathy and myopathy and compared these data with healthy controls. In health, the ileocolonic transit of the test meal was characterized by intermittent bolus transfers. Bolus filling of the colon was less frequent and less effective in those with intestinal myopathy, whereas bolus transfer was still preserved in patients with neuropathic dysmotility.

In clinical practice the scintigraphic method is not used to assess small bowel transit.

Impedance measurement

Impedance measurement is currently in clinical practice used to assess movements in the esophageal lumen to investigate non-acid reflux and transit problems in dysphagia. Multichannel impedance is a new technique designed to detect intraluminal bolus movement. The principle is based on measurement of changes in resistance to alternating electrical current when a bolus passes by a pair of metallic rings mounted on a catheter. Liquid boluses contain an increased number of ions exhibiting a higher conductivity. Thus they will lower the impedance. The impedance stays at its nadir as long as the bolus is present in the segment, returning to baseline once the bolus is cleared by a contraction (Fig. 6). In contrast gas will show a high impedance. In consequence gas passing will produce a transient rapid rise in the impedance since it has a poor electrical conductance. The direction of bolus movement can be seen by temporal differences in bolus entry and exit. A bolus progressing from proximal to distal indicates an antegrade movement whereas bolus entries progressing from distal to proximal indicate retrograde movement.

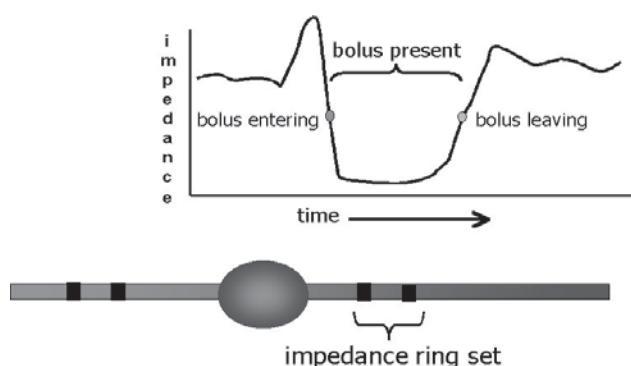


Fig 6. Impedance measurement: This diagram illustrates the principle of impedance measurement: A bolus with a high conductivity (many ions) is passing the impedance ring set mounted on a catheter. As a consequence impedance between the two rings will be lowered. When the bolus has passed the ring set impedance will increase again.

Nguyen et al. [10] published in 1995 data about the transport of duodenal content in the fasting and fed state. They observed different transport patterns in phase 2 of the fasting motility compared with the postprandial period. Long distance (>16 cm) propulsive bolus transports could

be separated from those spanning only short-distances. Short distance bolus transports were predominating during fasting (72%), whereas propulsive bolus transport predominated after a meal (76%). Retrograde transport of a bolus was seen as well in the fasting period (4%) as postprandially (8%). Using simultaneously manometry and impedance measurement the same group [11] observed that short distance bolus transport after a meal is predominantly associated with stationary or contractions propagated only over a short distance. In contrast long-spanned transport of duodenal content was associated with propulsive contractions over a longer distance. The latter often exhibited a double-wave or clustered contraction pattern. In diabetic patients duodenal impedance measurement [12] exhibited a significantly lower number of propulsive bolus transports and a higher proportion of retrograde and so called complex chyme movements.

Intraluminal electrical impedance measurement in the small bowel is at the moment used only in scientific studies. This method is a very promising investigative tool and it gives new insights in the complex relationship between contractions and transport not only in animals but in humans, too. On the other side this new methods is time consuming and requires much experience. In addition a quite expensive laboratory equipment is necessary to do such studies in the duodenum and small bowel.

Methodical problems seem to be caused by the presence of a lot of liquid contents in the small intestine secreted by stomach, pancreas and biliary tract.

Acknowledgment: this paper is based on a lecture given during the 2nd International Symposium of Neurogastroenterology, Cluj 2007.

Bibliography

1. Bueno L, Fioramonti J, Ruckebusch Y. Rate of flow of digesta and electrical activity of the small intestine in dogs and sheep. *J Physiol (Lond)* 1975;249:69-85.
2. Sarna SK, Soergel KH, Harig JM, Loo FD, Wood CM, Donahue KM, et al. Spatial and temporal patterns of human jejunal contractions. *Am J Physiol* 1989;257:G423-32.
3. Kerlin P, Phillips S. Variability of motility of the ileum and jejunum in healthy humans. *Gastroenterology* 1982;82:694-700.
4. Schemann M, Ehrlein HJ. Postprandial patterns of canine jejunal motility and transit of luminal content. *Gastroenterology* 1986;90:991-1000.
5. Bond JH, Jr., Levitt MD, Prentiss R. Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H₂) measurements. *J Lab Clin Med* 1975;85:546-55.
6. La Brooy SJ, Male PJ, Beavis AK, Misiewicz JJ. Assessment of the reproducibility of the lactulose H₂ breath test as a measure of mouth to caecum transit time. *Gut* 1983;24:893-6.
7. Staniforth DH. Comparison of oro-caecal transit times assessed by the lactulose/breath hydrogen and the sulphasalazine/sulphapyridine methods. *Gut* 1989;30:978-82.

8. Read NW, Miles CA, Fisher D, Holgate AM, Kime ND, Mitchell MA, et al. Transit of a meal through the stomach, small intestine, and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea. *Gastroenterology* 1980;79:1276-82.
9. Greydanus MP, Camilleri M, Colemont LJ, Phillips SF, Brown ML, Thomforde GM. Ileocolonic transfer of solid chyme in small intestinal neuropathies and myopathies. *Gastroenterology* 1990;99:158-64.
10. Nguyen HN, Silny J, Wuller S, Marschall HU, Rau G, Matern S. Chyme transport patterns in human duodenum, determined by multiple intraluminal impedancometry. *Am J Physiol* 1995;268:G700-8.
11. Nguyen HN, Winograd R, Domingues GR, Lammert F. Postprandial transduodenal bolus transport is regulated by complex peristaltic sequence. *World J Gastroenterol* 2006;12:6008-16.
12. Nguyen HN, Silny J, Wuller S, Marschall HU, Rau G, Matern S. Abnormal postprandial duodenal chyme transport in patients with long standing insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 1997;41:624-31.

EVAZIUNEA IMUNĂ – FACTOR IMPORTANT ÎN PATOGENEZA INFECȚIEI CU VIRUSUL CITOMEGALIC

ERICA CHIOREAN¹, NICOLAE MIRON¹, VICTOR CRISTEA¹

¹Catedra de Imunopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Virusul citomegalic uman, agent patogen larg răspândit pe glob, este un membru al familiei Herpesviridae (herpesvirusul 5), cunoscut pentru capacitatea sa de a determina infecții persistente, care pot avea manifestări clinice dintre cele mai diverse sau pot evolua latent, subclinic. Infecția embrionului uman sau a pacienților imunodeficientari este îndeosebi responsabilă pentru tablouri clinice severe. Virusurile citomegalice, similar altor herpesvirusuri, codifică numeroase proteine care pot influența amploarea și calitatea răspunsurilor imune innăscute și adaptative. Aceste proteine virale cuprind atât omologi ai proteinelor umane, precum molecule ale complexului de histocompatibilitate de clasă I, omologi citokinici sau chemokinici, cât și proteine având slabă asemănare cu proteine umane, cum este proteina de legare a chemokinelor. Deși organismul uman lansează un puternic răspuns imun împotriva hCMV, proteinele virale pot interfera cu abilitatea gazdei de a recunoaște eficient și de a elimina virusul, favorizându-se replicarea și diseminarea virusului. Studiarea acestor mecanisme de modulare a imunității permite o mai bună înțelegere a patogenezei infecției cu hCMV.

Cuvinte cheie: virusul citomegalic, proteine virale, evaziune imună.

IMMUNE EVASION – AN IMPORTANT FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF THE CYTOMEGALIC VIRUS INFECTION

Abstract

The human cytomegalovirus, a world wide pathogen, is a member of the Herpesviridae family (herpesvirus 5), known for its ability to produce persistent infections, which can display a variety of clinical manifestations or can have a subclinical, latent evolution. Infection of the human embryo or immunocompromised hosts determines severe disease. Cytomegaloviruses, like other herpesviruses, encode numerous proteins that can influence the magnitude and quality of both innate and adaptive immune responses. These viral proteins include both homologues of host proteins, such as MHC class I or cytokine and chemokine homologues, and proteins with little similarity to any other human proteins, such as the chemokine binding protein. Although a strong immune response is launched against CMV, these virally encoded proteins can interfere with the host's ability to efficiently recognize and clear virus, thus favoring the viral replication and dissemination. The study of these immunity modulation mechanisms allows a better understanding of the hCMV infection pathogenesis.

Keywords: cytomegalovirus, viral proteins, immune evasion.

Virusul citomegalic – clasificare, structură
Virusul citomegalic uman – hCMV (*human*

cytomegalovirus), cunoscut și ca herpesvirusul 5, aparține subfamiliei *Betaherpesvirinae* din familia *Herpesviridae*. Este format dintr-un nucleu ce conține genomul viral (ADN dublu catenar liniar) și proteine, o capsidă proteică eicosaedrică, o matrice proteică și o anvelopă externă derivată din membrana nucleară a celulei gazdă (figura 1).

Articol intrat la redacție în data de: 01.08.2008

Primit sub formă revizuită în data de: 03.05.2009

Acceptat în data de: 18.05.2009

Adresa pentru corespondență: ericachiorean@yahoo.com

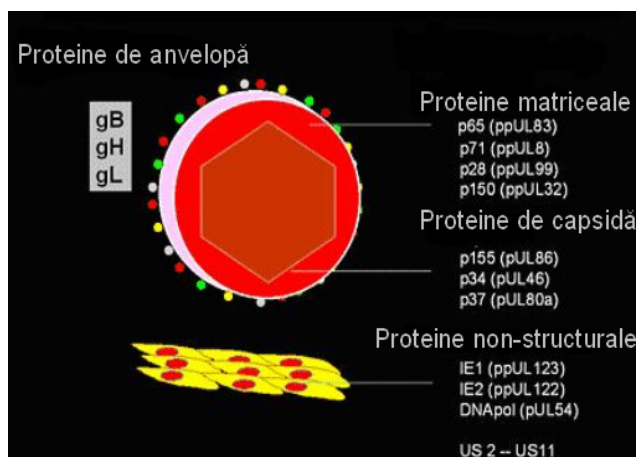


Figura 1. Proteine ale hCMV cu impact asupra sistemului imunitar.

Aspecte patogenetice ale infecției cu virusul citomegalic.

Virusul citomegalic uman este un patogen larg răspândit, cauzând infecții persistente, clinic manifeste sau subclinice, cu reactivări periodice și spontane. În cazul infectării pacienților imunocompromiși sau a embrionului, hCMV poate determina tablouri clinice severe și chiar decese. Proprietatea biologică cea mai importantă a virusului citomegalic este abilitatea de a persista în organismul gazdă, fenomen care se desfășoară, spre deosebire de celelalte herpesvirusuri, în mai multe tipuri de țesuturi (sistem nervos central, retină, endoteliu vascular, rinichi, polimorfonucleare și unele subspecii de limfocite T). Reactivarea replicării virale este condiționată de statusul imun al gazdei, în special de statusul imunității celulare.

Cu toate că sistemul imunitar uman are mijloace de a genera răspunsuri antivirale, hCMV și-a dezvoltat numeroase strategii pentru a scăpa supravegherii imune și mecanismelor de apărare ale gazdei umane [1]. Dintre toate herpesvirusurile, virusurile citomegalice codifică cel mai mare număr de gene cu rol în alterarea răspunsurilor imune, atât de tip înăscut, cât și adaptative. Aceste gene codifică proteine care facilitează evaziunea imună, interferând cu capacitatea organismului de a recunoaște și elimina virusul, sau induc și modifică răspunsuri imune specifice, în scopul favorizării ciclului de viață viral.

După infectarea unei celule umane, virusul citomegalic uman va transcrie progresiv trei categorii de gene: α , β și γ , ce codifică proteine „precoce imediate”, „precoce” și „tardive”, denumite astfel după momentul sintezei lor. Proteinele precoce imediate sunt proteine virale non-structurale (reglatoare), iar celelalte tipuri, precoce și tardive, reprezintă proteine virale structurale [2]. Proteinele reglatoare sunt desemnate și cu acronimul US (*unique short encoded proteins*, proteine codificate în regiunea unică scurtă a genomului CMV), respectiv UL (*unique long encoded proteins*, proteine codificate în regiunea unică

lungă a genomului viral).

Strategii de evaziune imună

După cum am menționat anterior, virusul citomegalic și-a perfecționat o serie de mecanisme de contracarare și eludare a răspunsurilor imune antivirale. Aceste strategii vizează fie răspunsurile imune înăscute, fie cele adaptative. În continuare vom trece în revistă aceste mecanisme, punctând nivelele la care se produc interacțiunile dintre hCMV și sistemul imunitar.

I. Manipularea răspunsurilor imune înăscute

► **Cascada complementului.** Virusul citomegalic și-a dezvoltat mecanisme de limitare a activității sistemului complement. Deși acestea nu sunt complet elucidate, s-a demonstrat, de exemplu, că virionul hCMV încorporează proteine inhibitorii ale complementului (CD55 și CD59) și determină supraexpresia acestor molecule la suprafața celulelor infectate, protejându-le astfel de liza prin complement [3].

► **Interferonii.** Interferonii (IFN) de tip I, respectiv IFN α și IFN β , sunt molecule importante în răspunsul antiviral, sinteza lor producându-se precoce în timpul infecției. Însă virusul citomegalic codifică o serie de proteine care diminuează efectele activării interferonilor: proteinele precoce imediate 1 și 2 (*immediate early*, IE1 și IE2) [4]. Acestea inhibă căile de semnalizare subsecvente legării interferonilor la receptorii lor celulari [5]. De asemenea, proteina de manta pp65 este implicată în blocarea activității interferonilor, anterior intrării în acțiune a proteinelor IE1 și IE2 [6].

► **Celulele natural ucigașe (NK, *natural killers*)** sunt celule citotoxice care joacă un rol important în eliminarea celulelor infectate viral. De aceea, este de așteptat ca virusul citomegalic să posede proteine care interferează și cu activitatea acestor celule. Proteinele virale blochează expresia liganzilor activatori pentru receptorii celulelor NK și măresc expresia liganzilor inhibitori, diminuând astfel citotoxicitatea NK-mediată împotriva celulelor infectate viral.

► **Omologi citokinici.** hCMV poate sintetiza proteine cu structură similară unei citokine cu funcții imunosupresoare, și anume interleukina 10 (IL-10) [7]. Proteina UL111a a virusului citomegalic, omoloagă ca structură cu IL-10 în proporție de 27%, este puternic imunosupresoare, reducând sinteza citokinelor inflamatorii și reducând expresia moleculelor MHC (complex major de histocompatibilitate, *major histocompatibility complex*) de clasă II la nivelul celulelor prezentatoare de antigen.

► **Omologi de receptori citokinici.** Este cazul proteinei UL144, care prezintă omologie structurală cu receptori din superfamilia TNF (TNFR, *tumour necrosis factor receptor superfamily*). Această proteină virală poate bloca proliferarea limfocitelor T, alterând astfel răspunsul

limfocitar la infecția cu hCMV.

► **Omologi chemokinici.** Chemokinele sunt importante pentru traficul și activarea leucocitară. Omologii chemokinici sintetizați de hCMV s-au dovedit a favoriza diseminarea și cronicizarea virusului la nivelul organismului uman [8].

► **Proteine virale care leagă chemokinele (CBPs, Chemokine binding proteins)** sunt proteine codificate de genomul viral, care leagă competitiv chemokine, interferând cu interacțiunile dintre acestea și receptorii celulari specifici. De dată recentă a fost identificată proteina p21.5, care se leagă selectiv *in vitro* de chemokina CCL5 (Chemokine ligand 5).

► **Apoptoza** este un mecanism al morții celulare programate, care joacă un rol important în eliminarea celulelor infectate viral. Multe virusuri posedă strategii de blocare a apoptozei. hCMV codifică două proteine (UL36 și UL37) care interferează direct cu apoptoza [9], permițând supraviețuirea celulelor infectate.

II. Manipularea răspunsurilor imune de tip adaptativ

► **Imunitatea celulară.** Răspunsurile imune mediate de limfocite T, în special de limfocitele T CD8+, sunt esențiale pentru eliminarea virusului citomegalic [10]. Similar altor herpesvirusuri, citomegalovirusurile produc proteine care interferează cu activarea limfocitelor T, intervenind în procesarea și prezentarea antigenelor [11]. Expresia moleculelor MHC de către celulele infectate viral joacă un rol esențial în detectarea și eliminarea acestora. Prin acțiunea concertată a unor proteine hCMV codificate în regiunea unică scurtă a genomului viral (US2, US3, US6, US10, US11), exprimate în diferite stadii ale infecției, virusul citomegalic alterează căile de prezentare a antigenelor către limfocitele T, sustrăgându-se astfel răspunsurilor antivirale T-mediate [12,13]. Vom ilustra în continuare nivelele la care acționează proteinele virale în cadrul procesării și prezentării antigenelor prin intermediul MHC de clasă I (tabelul 1, figura 2).

Tabel 1. Acțiunile proteinelor virale la nivelul procesării și prezentării antigenelor prin intermediul moleculelor complexului de histocompatibilitate de clasă I (MHC I).

Proteina virală	Funcția
US2	Determină degradarea MHC I de către proteazom
US3	Determină retenția MHC I în reticulul endoplasmic
US6	Blochează TAP la nivelul capătului luminal al acestuia
US10	Întârzierea exportului MHC I din reticulul endoplasmic
US11	Determină degradarea MHC I
UL83	Blochează pătrunderea proteinei în proteazom, inhibând generarea peptidelor antigenice

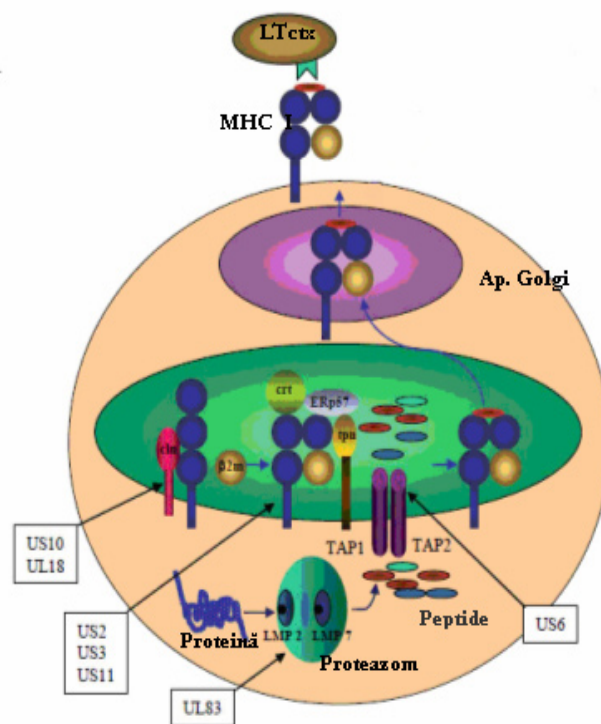


Fig. 2. Virusul citomegalic uman interferează cu prezentarea antigenelor prin intermediul MHC I către limfocitele T citotoxice CD8+. LTctx – limfocit T citotoxic; TAP – *Transporter associated with antigen processing*, transportorul asociat cu prezentarea antigenului; ER – reticul endoplasmic; CRT – calreticulină; Tpn – tapazină; $\beta 2m$ – $\beta 2$ microglobulină.

Concluzii

Având un genom de dimensiuni relativ mari, hCMV este capabil să determine sinteza intracelulară a numeroase proteine. Unele dintre acestea perturbă funcționarea sistemului imunitar, permițând cronicizarea infecției virale. Fie prin alterarea sau redirectionarea intracelulară a unor molecule cu rol în răspunsul imun, fie prin blocarea cascadelor de semnalizare sau prin producerea de proteine care interferează cu sistemul imun, hCMVs manipulează răspunsurile organismului de asemenea manieră încât să își securizeze evoluția la nivelul gazdei umane. Studiul proteinelor virale și al acțiunilor acestora este util pentru înțelegerea mai bună a patogenzei infecției cu virusul citomegalic uman.

Bibliografie

- Miller-Kittrell M, Sparer TE. Feeling manipulated: cytomegalovirus immune manipulation. *Virology Journal* [online]. Jan 2009 [cited 3 May 2009]. Available from Internet: <http://www.virologyj.com/content/6/1/4>.
- Pérez-Sola MJ, Castón JJ, Solana R, Rivero A, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:38-47.

3. Spear GT, Lurain NS, Parker CJ, Ghassemi M, Payne GH, Saifuddin M. Host cell-derived complement control proteins CD55 and CD59 are incorporated into the virions of two unrelated enveloped viruses. Human T cell leukemia/lymphoma virus type I (HTLV-I) and human cytomegalovirus (HCMV). *J Immunol* 1995; 155:4376-4381.
4. Paulus C, Krauss S, Nevels M. A human cytomegalovirus antagonist of type I IFN-dependent signal transducer and activator of transcription signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:3840-3845.
5. Taylor RT, Bresnahan WA. Human cytomegalovirus immediate-early 2 gene expression blocks virus-induced beta interferon production. *J Virol* 2005; 79:3873-3877.
6. Browne EP, Wing B, Coleman D, Shenk T. Altered cellular mRNA levels in human cytomegalovirus-infected fibroblasts: viral block to the accumulation of antiviral mRNAs. *J Virol* 2001; 75:12319-12330.
7. Kotenko SV, Saccani S, Izotova LS, Mirochnitchenko OV, Pestka S. Human cytomegalovirus harbors its own unique IL-10 homolog (cmvIL-10). *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:1695-1700.
8. Noda S, Aguirre SA, Bitmansour A et al. Cytomegalovirus MCK-2 controls mobilization and recruitment of myeloid progenitor cells to facilitate dissemination. *Blood* 2006;107:30-38.
9. McCormick AL. Control of apoptosis by human cytomegalovirus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;325:281-295.
10. Edward S, Mocarski TS, Pass Robert F. Cytomegaloviruses. In *Fields Virology Volume 2*. 5th edition. Edited by: David MK, Peter M Howley. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams; 2007: 2701-2772.
11. Wiertz EJ, Devlin R, Collins HL, Rensing ME. Herpesvirus interference with major histocompatibility complex class II-restricted T-cell activation. *J Virol* 2007; 81:4389-4396.
12. Greijer AE, Verschuuren EA, Dekkers CA, et al. Expression dynamics of human cytomegalovirus immune evasion genes US3, US6, and US11 in the blood of lung transplant recipients. *J Infect Dis* 2001; 184:247-255.
13. Hegde NR, Tomazin RA, Wisner TW, et al. Inhibition of HLA-DR assembly, transport, and loading by human cytomegalovirus glycoprotein US3: a novel mechanism for evading major histocompatibility complex class II antigen presentation. *J Virol* 2002;76:10929-10941.

ASPECTE ACTUALE ÎN IMUNODEFICIENȚA COMUNĂ VARIABILĂ

MARIANA MARC¹, ALINA GRAMA¹, CORINA CORPODEAN²

¹Clinica Pediatrie II, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj- Napoca

²Clinica Ginecologie I, Secția Nou-născuți, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Rezumat

Imunodeficiența comună variabilă (CVID) este una dintre cele mai frecvente imunodeficiențe primare. Asociază un grup heterogen de dezordini imune, a căror etiologie nu este încă clară, dar caracteristica comună o reprezintă lipsa sintezei de anticorpi la stimularea antigenică. Pacienții cu CVID au nivele scăzute ale IgG și IgA, iar mai mult de 1/2 din cazuri au și IgM scăzut. Defectul de bază în CVID îl constituie anomalia diferențierii limfocitelor B (LyB) în vederea sintezei izotipurilor de imunoglobuline. Disfuncția LyB este determinată de mutații genice, încă insuficient cunoscute. S-a descris mutația genică care codifică o proteină cu rol activator: TACI (the transmembrane activator and calcium-modulating cytophilin ligand interactor - TNF RSF 13B) și BAFFR (the B-cell activating factor of the tumor necrosis factor - TNF RSF 13). Deficitul de CD 19 joacă un rol crucial în reglarea răspunsului LyB la antigene. Manifestările clinice ale CVID sunt infecții recurente, boli autoimune, hiperplazie limfoidă, boli granulomatoase și maligne. Terapia cu imunoglobuline intra-venos (Ig IV) sau sub-cutanat (IgSC) reprezintă medicația de bază. Consensul unanim se referă la doza de 400-600 mg/kg/lună pentru IgIV sau o doză care să mențină nivelul seric de IgG peste valoarea de 500mg/dl.

Cuvinte cheie: Imunodeficiența comună variabilă, CVID, hipogamaglobulinemie, imunodeficiența primară.

CURRENT ASPECTS IN COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is one of the most prevalent primary immunodeficiency diseases. Common variable immunodeficiency is a heterogeneous group of immunologic disorders of unknown etiology, characterized by impaired antibody responses.

Patients with common variable immunodeficiency have marked reduction in serum levels of both immunoglobulin G (Ig G) and immunoglobulin A (Ig A); about half of this patients also have reduced immunoglobulin M (IgM).

The basic and common immunologic defect in common variable immunodeficiency is a failure of B-lymphocyte differentiation into plasma cells that produce the various immunoglobulin (Ig) isotypes. Primary B-cell dysfunction secondary to newly discovered genetic defects has been described in a small number of patients. These include mutations in the genes that encode TACI (the transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor, TNFRSF13B) and BAFFR (the B-cell activating factor of the tumor necrosis factor (TNF) family receptor, TNFRSF13C). CD 19 plays a crucial role in regulating B-cell responses to antigens and B-cell survival. Clinical manifestations of common variable immunodeficiency (CVID) include recurrent infections, autoimmune disease, lymphoid hyperplasia, granulomatous diseases and malignancy. Immunoglobulin (Ig) replacement therapy, by intravenous infusion or subcutaneous injection, remains the mainstay of therapy.

The overall consensus among clinical immunologists is that a dose of intravenous immunoglobulin (IvIG) of 400- 600 mg/kg/mo or a dose that maintains trough serum immunoglobulin (IgG levels greater than 500 mg/dL is desirable).

Keywords: Common variable immunodeficiency, CVID, hypogammaglobulinemia, primary immunodeficiency disease.

Imunodeficiența comună variabilă (CVID) este un defect de imunitate umorală, caracterizat prin nivele serice scăzute ale tuturor izotipurilor de imunoglobuline, cauzată de inabilitatea sistemului imun de a produce anticorpi specifici după expunerea la antigene. Se manifestă clinic prin infecții recurente și risc crescut de evoluție spre boală autoimună.

Acest tip de imunodeficiență întrunește caracteristicile unui sindrom heterogen, de unde și termenii diferiți care i s-au atribuit: disgamaglobulinemie, hipogamaglobulinemie dobândită sau hipogamaglobulinemie cu debut tardiv. Este considerată ca fiind cea mai frecventă imunodeficiență primară, după deficitul selectiv în IgA [1].

Aspectul clinic și gradul de deficiență al imunoglobulinelor (Ig) serice variază de la pacient la pacient, de unde și numele de "variabil". Incidența CVID este de 1/100000 în populația generală [2]. Debutul poate apărea la orice vârstă, dar descoperirea bolii este mai frecventă în a doua și a treia decadă de viață. Limita minimă a vârstei la care s-a stabilit diagnosticul de CVID a fost de 6 luni [1,3]. Sunt studii care susțin că acei copii la care diagnosticul a fost stabilit înaintea vârstei de 5 ani, dezvoltă cel mai des boala autoimună [4,5].

Concluzia mai multor cercetări este faptul că diagnosticul de CVID a fost stabilit cel mai frecvent după 1-3 ani de la debutul infecțiilor recurente [6].

Imunogenetica. Această dezordine imună poate avea o varietate de cauze, de unde și heterogenitatea tabloului imunologic. Defectul imunologic primar care conduce la apariția acestui sindrom rămâne necunoscut.

Modul de transmitere genetică este discutabil. 10 % din cazuri au un caracter familial cu transmitere autosomal dominantă sau recesivă [7].

S-a suspectat o bază genetică comună între CVID și deficitul selectiv de IgA, deoarece în familiile pacienților diagnosticați cu CVID s-au găsit și membri purtători de deficit selectiv de IgA (20 %). S-au raportat cazuri cu imunodeficit de IgA care au dezvoltat pe parcurs CVID, forma reversibilă sau definitivă [8].

De altfel, se cunoaște că 20-30 % din subiecții cu deficit de IgA asociază și un deficit de subclase de IgG, cel mai frecvent de IgG2 sau IgG4.

Studii genetice [9] au descoperit mutații la nivelul unei gene care codifică diferiți receptori la nivelul

limfocitelor B, cum ar fi:

- TACI - transmembrane activator, calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor. Face parte din familia de receptori ai TNF (tumor necrosis factor) la nivelul limfocitului B. Este receptorul care în mare parte mediază transformarea izotipică prin BAFF și APRIL;

- BCMA - antigene de maturare ale limfocitelor B, are abilitatea să regleze exprimarea moleculelor costimulatoare asupra suprafeței limfocitului B, care angajează prezentarea antigenelor și activarea limfocitelor T;

- BAFF-R - este exprimat pe celulele B și mediază efectele BAFF în maturarea și supraviețuirea limfocitelor B.

BAFF - este secretat de limfocitele din foliculii limfoizi periferici care se leagă de receptori proteici la nivelul limfocitelor B (BAFF-R). BAFF este implicat în diferențierea și supraviețuirea celulelor B native.

APRIL - are o structură apropiată cu BAFF din familia TNF, având 33 de secvențe comune. A fost identificată ca o proteină care stimulează proliferarea celulelor tumorale. APRIL se atașează de TACI și BCMA (Fig. 1), dar nu și de BAFF-R. APRIL este răspunzător de răspunsul slab în IgA seric și secretor, după imunizare orală sau generală.

Studiile genetice au confirmat că șoarecii purtători ai unei gene BAFF produc titruri înalte de autoanticorpi, dezvoltând manifestări sistemice, lupus-like, pe când șoarecii cu deficiență de BAFF prezintă un deficit sever în dezvoltarea limfocitelor B, cu absența aproape completă a celulelor B native în sângele periferic, dar și la nivelul organelor limfoide periferice: splină și ganglioni [10].

Receptorii BAFF, TACI și BCMA sunt membri ai unei superfamilii de receptori: TNF-R. Șoarecii TACI-deficienți au nivele scăzute de IgA și evoluează cu răspuns deficitar la imunizarea cu antigene TI-2 (antigene timus independente din clasa a II-a, cum ar fi polizaharidele capsulare bacteriene care nu pot induce diviziunea directă a limfocitelor B). Acești șoareci dezvoltă autoimunitate, ceea ce sugerează că TACI ar juca rol reglator la nivelul celulelor B.

Anumite cazuri de IDCV la om s-au dovedit recent ca fiind asociate cu mutații TACI. Mutația TACI a fost raportată la 10-15% din pacienții cu CVID, atât la formele familiale, cât și sporadice, precum și la un număr de 10% din pacienții cu deficit de IgA [12].

Studiile efectuate în familiile cu mai multe cazuri de CVID și deficit de IgA au descoperit o incidență crescută a deleției la nivelul genei C4A aparținând MHC clasa III de pe cromozomul 6p [10,13].

Articol intrat la redacție în data de: 21.01.2009.

Acceptat în data de: 19.03.2009

Adresa pentru corespondență: Dr. Mariana Marc - Clinica Pediatrie II, Str. Crișan nr.5; E-mail: mrnmarc@yahoo.com

Schaffer a efectuat un studiu asupra a 43 de familii în care existau membri purtători ai unui deficit imun de tip CVID sau de IgA și a raportat anomalii la nivelul cromozomului 16q cu transmitere autosomal dominantă.

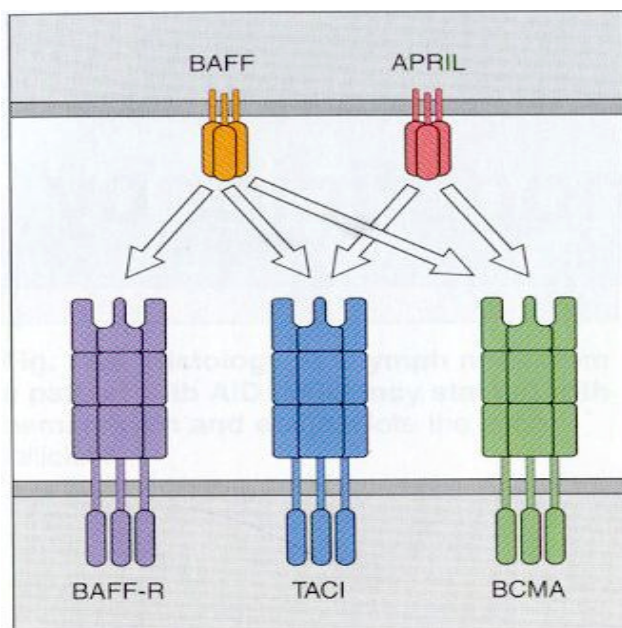


Fig. 1. Intervenția BAFF și APRIL asupra receptorilor ce aparțin Limfocitului B.

Alte mutații genice [9,14] asociate cu CVID se găsesc:

- la nivelul genei ICOS (irreducible costimulator of activated T cells) pe cromozomul 2q
- CD 19 de pe cromozomul 16 p
- TAFRSF 13 B (care codifică proteina TACI) la nivelul cromozomului 17p.

Un studiu recent, efectuat în Statele Unite în familii cu membrii afectați de CVID sau cu deficit de IgA, a găsit frecvent următoarele haplotipuri: HLA-DR3; HLA-B8; HLA- A1 [13,15].

Studii de laborator. Diagnosticul de CVID se bazează pe deficitul formării de anticorpi, interesând în mod obișnuit scăderea titrului de IgG și IgA (dar nu absența lor), cu nivel scăzut de IgM. Alte studii se referă la producția de anticorpi după imunizarea activă cu antigene polizaharidice [16].

După 4 săptămâni de la imunizarea activă se poate determina nivelul anticorpilor de tip IgG față de antigenele administrate. Titrurile izohemaglutinelor și ale anticorpilor specifici împotriva antigenelor bacteriene sunt de obicei scăzute sau absente la cei cu CVID [16].

- Absența limfocitelor B este sugestivă pentru agamaglobulinemia X linkată, dar nu pentru CVID.
- La pacienții diagnosticați cu CVID, dar cu un număr nedectabil de limfocite B în sânge, va trebui studiată mutația pentru gena btk.
- Teste pentru producția de autoanticorpi sunt

necesare la cei cu CVID.

- Teste genetice pentru mutația TNF-RSF, TACI [12,17] sunt evocatoare.

Fiziopatologie

Defectul limfocitelor B. La baza CVID stă un defect de diferențiere al limfocitelor B, ceea ce se reflectă în periferie prin valori scăzute ale diferitelor izotipuri de imunoglobuline.

Limfocitele B ale acestor pacienți nu se diferențiază în celule producătoare de imunoglobuline la stimularea cu mitogene: PWM (pokeweed mitogen) in vitro, în cultură cu limfocite T normale.

Cauza lipsei de diferențiere a limfocitelor B se datorește alterării expresiei moleculelor de pe suprafața limfocitelor B (CD19). Această lipsă de expresie este cauzată de un defect genetic: gene care codifică TACI (transmembrane activator, calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, TNFRSF 13 B). CD 19 joacă un rol crucial în răspunsul limfocitelor B la antigene [10,11,18].

TACI joacă un rol definitiv, indispensabil și în transformarea prolifică a limfocitelor B, independent de limfocitele T. Mutația TACI a fost indentificată la 15% din pacienți cu CVID [17].

Alte studii au subliniat creșterea expresiei moleculelor CD95 (APO-1/FAS) la nivelul membranelor Ly B, la subiecții cu lipsă de producere a IgG și IgA, odată cu accentuarea apoptozei acestor celule [11,19].

Alte rapoarte subliniază pierderea memoriei LyB-IgM, ceea ce se corelează cu o patologie respiratorie severă: pneumonii recurente și bronșiectazie [20].

Defectul limfocitului T. Sunt studii care sugerează că o mare parte din pacienții cu CVID au LyB intacte, dar imature fenotipic. Aproximativ 40% din pacienții cu IDCIV au o slabă expresie a moleculei CD40 ligand, la activarea cu LyT. Acești subiecți au o producție scăzută de IL-2 în sângele periferic [21,22].

Alții au raportat la pacienții cu CVID o creștere a producției de IFN-gamma la nivelul LyT-CD8, creșterea numărului de celule T-DR+/CD4 cu scăderea expresiei FAS și creșterea ratei apoptozei [11].

Creșterea nivelului de cAMP (cyclic adenosine monophosphate) din LyT la pacienții cu CVID a fost asociată cu activarea unei protein kinaze A-tip 1 (PKAI) în celulele T și descreșterea răspunsului proliferativ la stimulare (anti-CD3-stimulated proliferativ responses), în mod particular în limfocitele T-CD4+.

Aproximativ 30% din cei cu CVID au o creștere a LyT-CD8+ și cu număr scăzut de LyT-CD4+, cu reducerea raportului CD4/CD8 sub 1. Această creștere a fost observată la pacienții cu splenomegalie și bronșiectazie [23].

Aproximativ 60% din pacienții cu CVID au o diminuare a răspunsului proliferativ al LyT la stimulare și scăderea expresiei genelor pentru IL-2, IL-4 și interferon

gama.

Producția de TNF de către LyT și monocite este crescută la subgrupul de pacienți cu granulomatoză în cadrul CVID [24]. **Aceste rezultate susțin ipoteza că cei mai mulți pacienți cu CVID au un deficit de anticorpi secundar unei anormalități a LyT, în cooperarea LyT cu LyB [21,25].**

Alte defecte: descreșterea numărului de celule dendritice (DCs) în sângele periferic a fost notată la pacienții cu IDCV și boală granulomatoasă [26,27]. DCs joacă un rol în creșterea și diferențierea LyB în plasmă și în secreția de imunoglobuline.

Creșterea capacității funcționale în activarea clasică și alternativă a complementului la pacienții cu CVID a fost semnalată la pacienții cu CVID și manifestări autoimune [28]. **Alții raportează o corelație inversă între nivelul lectinei și frecvența mai scăzută a bolilor tractului respirator și a bronșiectaziei la bolnavii cu CVID [20].**

Morbiditate și mortalitate. În SUA incidența CVID este estimată în populația generală la 1 caz pentru 10000-50000 de subiecți. Mortalitatea este legată de evoluția bolii pulmonare cronice, a bronhopneumoniei, a bronșiectaziei, eventual a complicației autoimune sau maligne.

Supraviețuirea bolnavilor cu CVID după 20 de ani de la stabilirea diagnosticului a fost de 64% la sexul masculin și de 67% la sexul feminin [29,30].

Pe serii largi, cea mai frecventă cauză de deces a fost limfomul malign. Alte cauze au fost: cordul pulmonar cronic, insuficiența respiratorie cronică cu malnutriție, boala inflamatorie intestinală cu malnutriție [30,31].

Anomalii serice asociate cu mortalitate crescută au fost: procentajul scăzut de LyB în periferie, nivelul foarte scăzut de IgG și răspunsul slab al LyT la stimulare cu phytohemaglutinine [18].

TABLOUL CLINIC

Vârsta de debut: după diverse statistici, precizarea diagnosticului la copii prezintă un peak între 1 și 5 ani și la adolescenți între 16-20 ani. După alte statistici, peak-ul s-ar situa între 6 și 10 ani, iar apoi între 26-30 ani. Mai mult de 1/3 dintre pacienți sunt adulți (>21 ani) în momentul precizării diagnosticului [32].

Manifestările clinice includ: infecții recurente, boli autoimune, hiperplazie limfoidală, boli granulomatoase și neoplazii.

Infecțiile, în special cu bacterii încapsulate, afectează mai frecvent tractul respirator și sinusurile. Pot debuta în perioada copilăriei sau după pubertate. Germenii mai frecvent întâlniți sunt: Streptococcus Pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae și Moraxella catarrhalis.

În formele mai severe se semnalează infecția cu germeni oportuniști: Pneumocystis carinii, micobacterii sau variați fungi. La adolescenți apare frecvent infecția cu Mycoplasma pneumoniae [23,32].

Cazuri frecvente de bolnavi cu CVID dezvoltă diaree

cronică și malabsorbție cauzate de Giardia lamblia. Alții fac recurente infecții cu Herpes simplex și Herpes zoster (aproximativ 20% din pacienții cu CVID [33]. Unii pacienți pot dezvolta infecții cu enterovirusuri (meningoencefalite cronice cu enterovirus).

S-au raportat cazuri cu CVID care au dezvoltat poliomielită paralică la 7 ani după administrarea de vaccin anti polio trivalent, oral [16].

Bolile autoimune și CVID. În contrast cu agamaglobulinemia X-L, CVID se asociază cu o frecvență mult mai mare cu bolile autoimune și granulomatoase: artrite reumatoide, anemie hemolitică, neutropenie autoimună, tiroidită, keratoconjunctivită (Sicca), vitiligo [34]. Aproximativ 20% din acești pacienți fac o gastroenteropatie severă care impune diagnosticul diferențial cu boala inflamatorie a intestinului, boala celiacă sau hiperplazia limfoidă nodulară [35].

Un mic număr de pacienți dezvoltă aclorhidrie și anemie pernicioasă, hepatită autoimună, ciroză biliară primitivă, alopecie izolată, vasculită sau pneumonie interstițială limfoidă [35,36].

Hiperplazia limfoidă și bolile granulomatoase. La 1/3 din pacienții cu CVID s-a raportat o hiperplazie limfoidă atipică legată de expansiunea clonală a limfocitelor B sau T. Cele mai afectate organe de procesul limfoproliferativ sunt: tractul gastro-intestinal, pielea, splina, ficatul și glanda parotidă. **Nodulii limfoizi prezintă o hiperplazie foliculară, hiperplazie atipică sau inflamație granulomatoasă [37].**

Granuloamele au fost raportate la aproximativ 8-22% din pacienții cu CVID. Acești pacienți au un deficit de proliferare a LyT la antigene și mutagene. Din studiile publicate până în prezent s-au identificat 22 de pacienți cu CVID și sarcoidoză [38]. S-au raportat succese în tratamentul granuloamelor din CVID cu anticorpi monoclonali împotriva receptorului TNF- α [37,39].

Un singur raport subliniază rolul posibil al Herpesvirusului uman tipul 8 (HHV-8) în dezordinile limfoproliferative la pacienții cu CVID. **Autorii au mai raportat multe copii ale HHV-8 (genom) în celulele mononucleare din sângele periferic și în nodulii limfoizi.**

La pacienții cu CVID crește riscul de a dezvolta neoplazii: limfom non-Hodgkin, carcinoame gastro-intestinale. **Multe dintre acestea au un imunofenotip cu celule B și frecvent sunt asociate cu EBV.**

Limfoamele sunt de 300 de ori mai frecvente la sexul feminin. **Limfoamele maligne la pacienții cu CVID sunt mai frecvente din decada a patra până în decada a șasea se viață.** Cele mai frecvente tumori maligne sunt limfoamele non-Hodgkin cu celule B.

Pacienții cu CVID dezvoltă de 47 de ori mai frecvent carcinom gastric față de persoanele sănătoase. Alte malignități posibile sunt: cancerul de colon, cancerul gastric, cancerul de prostată și ovar, cancerul oral și melanoamele [40].

TERAPIA ÎN CVID

1. Antibioticele în tratarea infecțiilor acute. Profilaxia antiinfecțioasă se indică în mod selectiv numai în infecțiile cronice sau recurente.

2. Terapia de substituție cu Ig, pe cale intravenoasă (Ig-IV). Cei mai mulți pacienți cu CVID și boli sinopulmonare sau bronșiectazie trebuie să beneficieze de programul de terapie substitutivă lunară [41]. Limita inferioară a IgG trebuie să se mențină peste nivelul de 300 mg/dl.

Dintre bolnavii care au beneficiat de terapie substitutivă lunară, foarte puțini au ajuns să dezvolte bronșiectazie. Deși reduce rata infecțiilor, nu schimbă cursul progresiei spre manifestări autoimune la pacienții cu CVID [42].

Cei mai mulți autori pledează pentru adaptarea dozei în funcție de frecvența infecțiilor și a titrului de IgG. Cel mai frecvent se apelează la o doză între 400-600mg/kg la 3-4 săptămâni. Cei cu boli cronice pulmonare primesc 600-800 mg/kg pe lună [43]. **Pacienții care au și deficit de IgA nedetectabil** pot dezvolta reacții de tip IgE față de IgA. Atenție în timpul administrării de Ig iv la pacienții cu CVID și cu IgA nedetectabilă.

3. Infuzia subcutanată de Ig (sc Ig) este o metodă alternativă pentru pacienții cu acces venos periferic dificil. Efectul este comparabil cu Ig-iv.

VIVAGLOBIN (ZLB Bering) este primul produs care a fost aprobat în USA pentru sc-Ig, terapie pentru prevenția infecțiilor la pacienții cu imunodeficiență primară. **Administrarea se face săptămânal în doză de 100-200 mg/kg subcutanat**, doză care se poate adapta în funcție de răspunsul clinic și de nivelul seric de IgG. Se poate administra la domiciliu de către pacienții instruiți [44].

4. Tratamentul manifestărilor autoimune cu corticoterapie sistemică sau alte imunosupresoare. Cei mai mulți pacienți cu CVID și manifestări artritice răspund bine la tratamentul repetat cu Ig iv. Bolile gastro-intestinale asociate cu CVID nu beneficiază de infuzia regulată de Ig iv. Ciclosporina A are un rol favorabil la pacienții cu CVID și pneumonie interstițială limfoidă.

5. Anticorpii monoclonali anti CD 20 și anti TNF se pot administra în citopeniile imune. Anticorpii monoclonali anti TNF (Infliximab) au fost utilizați cu succes în tratamentul granuloamelor cutanate la pacienții cu CVID [24,45].

6. Interleuchina 2 - preparatul de Il-2 conjugat cu polyetilen glycol (PEG) a fost administrat la un grup selecționat de pacienți cu CVID, pentru că s-a observat că limfocitele la cei cu CVID, când sunt activate în vitro, produc o scădere marcată de Il-2. Efectul pe termen lung al acestei terapii rămâne de văzut [46].

Evoluția pacienților cu CVID trebuie urmărită pe termen lung. La bolnavii cu simptome recurente sau severe, frecvența consultațiilor poate fi lunară.

Semnele și simptomele care sugerează malignitatea

(ex: adenopatii persistente în afara infecției, palparea sau evidențierea imagistică a unei formațiuni abdominale) trebuie evaluate cu promptitudine.

Bibliografie

1. IUIS Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol. Oct 1999;118 Suppl 1:1-28.
2. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. N Engl J Med. Aug 17 2005;333(7):431-440.
3. Schaffer AA, Pfannstiel J, Webster AD, et al. Analysis of families with common variable immunodeficiency (CVID) and IgA deficiency suggests linkage of CVID to chromosome 16q. Hum Genet. Feb 2006;118(6):725-729.
4. Conley ME, Park CL, Douglas SD. Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease. J Pediatr. Jun 1996;108(6):915-922.
5. Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. J Clin Immunol. May 2008;28 Suppl 1:42-45.
6. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol. Jul 1999;92(1):34-48.
7. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood. Jul 15 2008;112(2):277-286.
8. Vorechovsky I, Zetterquist H, Paganelli R, et al. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. Clin Immunol Immunopathol. Nov 1995;77(2):185-192.
9. Zhang L, Radigan L, Salzer U, et al. Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor mutations in common variable immunodeficiency: clinical and immunologic outcomes in heterozygotes. J Allergy Clin Immunol. Nov 2007;120(5):1178.
10. Piqueras B, Lavenue-Bombled C, Galicier L, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. J Clin Immunol. Sep 2003;23(5): 385-400.
11. Warnatz K, Denz A, Drager R, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. Blood. Mar 1 2002;99(5):1544-1551.
12. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. Nat Genet. Aug 2005;37(8):829-834.
13. Olerup O, Smith CI, Bjorkander J, Hammarstrom L. Shared HLA class II-associated genetic susceptibility and resistance, related to the HLA-DQB1 gene, in IgA deficiency and common variable immunodeficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. Nov 15 2002;99(22): 10653-10657.
14. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. Nat Genet. Aug 2005;37(8):829-834.
15. Nijenhuis T, Klasen I, Weemaes CM, Preijers F, de Vries E, van der Meer JW. Common variable immunodeficiency (CVID)

in a family: an autosomal dominant mode of inheritance. *Neth J Med.* Sep 2001;59(3):134-139.

16. Rezaei N, Aghamohammadi A, Siadat SD, Moin M, Pourpak Z, Nejati M, et al. Serum bactericidal antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccination as a basis for clinical classification of common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine Immunol.* Apr 2008;15(4):607-611.

17. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, Pan-Hammarstrom Q, Schmitt-Graeff A, Schlesier M, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet.* Aug 2005;37(8):820-8.

18. Carsetti R, Rosado MM, Donnanno S, et al. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* Feb 2005;115(2):412-417.

19. Johnson ML, Keeton LG, Zhu ZB, Volanakis JE, Cooper MD, Schroeder HW Jr. Age-related changes in serum immunoglobulins in patients with familial IgA deficiency and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* Jun 2005;108(3):477-483.

20. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* Nov 1999;104(5):1031-1036.

21. Spickett GP, Webster ADB, Farrant J. Cellular abnormalities in common variable immunodeficiency. In: Rosen FS, Seligmann M, eds. *Immunodeficiencies*. Philadelphia: Harwood Academic;2003:111-126.

22. Cunningham-Rundles C, Kazbay K, Hassett J, Zhou Z, Mayer L. Brief report: enhanced humoral immunity in common variable immunodeficiency after long-term treatment with polyethylene glycol-conjugated interleukin-2. *N Engl J Med.* Oct 6 2004;331(14):918-921.

23. Schejbel L, Marquart H, Andersen V, et al. Deficiency of somatic hypermutation of immunoglobulin G transcripts is a better predictor of severe respiratory tract infections than lack of memory B cells in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* Jul 2005;25(4):392-403.

24. Smith KJ, Skelton H. Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG, tumour necrosis factor- α receptor fusion protein. *Br J Dermatol.* Mar 2001;144(3):597-600.

25. Schaffer AA, Salzer U, Hammarström L, Grimbacher B. Deconstructing common variable immunodeficiency by genetic analysis. *Curr Opin Genet Dev.* Apr 26 2007; 25-36

26. Krupnick AI, Shim H, Phelps RG, Cunningham-Rundles C, Sapadin AN. Cutaneous granulomas masquerading as tuberculoid leprosy in a patient with congenital combined immunodeficiency. *Mt Sinai J Med.* Sep-Oct 2001;68(4-5):326-330.

27. Viallard JF, Camou F, Andre M, et al. Altered dendritic cell distribution in patients with common variable immunodeficiency. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R1052-1055.

28. Fevang B, Mollnes TE, Holm AM, et al. Common variable immunodeficiency and the complement system; low mannose-binding lectin levels are associated with bronchiectasis. *Clin Exp Immunol.* Dec 2005;142(3):576-584.

29. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev.* Feb 2006;5(2):156-159.

30. Spickett GP. Current perspectives on common variable

immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Allergy.* Apr 2001;31(4):536-542.

31. Elenitoba-Johnson KS, Jaffe ES. Lymphoproliferative disorders associated with congenital immunodeficiencies. *Semin Diagn Pathol.* Feb 1997;14(1):35-47.

32. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood.* Jan 1 2008;111(1):77-85. [Medline].

33. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood.* Mar 4 2008;3(3):15-22

34. Andrès E, Limbach FX, Kurtz JE, Kurtz-Illig V, Schaefferbeke T, Pflumio F, et al. Primary humoral immunodeficiency (late-onset common variable immunodeficiency) with antinuclear antibodies and selective immunoglobulin deficiency. *Am J Med.* Oct 15 2001;111(6):489-491.

35. Giannouli S, Anagnostou D, Soliotis F. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *Clin Rheumatol.* Oct 2004;23(5):449-452.

36. Heeney MM, Zimmerman SA, Ware RE. Childhood autoimmune cytopenia secondary to unsuspected common variable immunodeficiency. *J Pediatr.* Nov 2003;143(5):662-665.

37. Lin JH, Liebhaber M, Roberts RL, et al. Etanercept treatment of cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* Apr 2006;117(4):878-882.

38. Levine TS, Price AB, Boyle S, Webster AD. Cutaneous sarcoid-like granulomas in primary immunodeficiency disorders. *Br J Dermatol.* Jan 2004;130(1):118-120.

39. Mitra A, Pollock B, Gooi J, Darling JC, Boon A, Newton-Bishop JA. Cutaneous granulomas associated with primary immunodeficiency disorders. *Br J Dermatol.* Jul 2005;153(1):194-199.

40. Green HA, Moschella S. Multiple invasive squamous cell carcinomas and common variable immunodeficiency. *Arch Dermatol.* Mar 2002;128(3):412-413.

41. Creamer D, McGregor JM, Hawk JL. Polymorphic light eruption occurring in common variable hypogammaglobulinaemia, and resolving with intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Dermatol.* Jul 2005;24(4):273-274.

42. Stiehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Pediatr Infect Dis J.* Jul 1997;16(7):696-707.

43. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol.* Sep 2003;3(9):1325-1333.

44. Quinti I, Soresina A, Agostini C, Spadaro G, Matucci A, Sfika I, et al. Prospective study on CVID patients with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration. *J Clin Immunol.* May 2008;28(3):263-267.

45. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet.* Aug 9 2008;372(9637):485.

46. Lin JH, Liebhaber M, Roberts RL, Dyer Z, Stiehm ER. Etanercept treatment of cutaneous 4granulomas in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* Apr 2006;117(4):878-882.

MODIFICĂRI ALE STATUSULUI IMUNOLOGIC LA VÂRSTNICI

CRISTINA CĂTANĂ¹, VICTOR CRISTEA²

¹Spitalul Municipal Cluj-Napoca

²Catedra de Imunopatologie, Universitatea „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Îmbătrânirea reprezintă o problemă la nivel mondial, una dintre cauze fiind creșterea longevității. Îmbătrânirea este un proces inevitabil și ireversibil, care afectează și sistemele nervos, endocrin și imun. Îmbătrânirea sistemului imun sau imunosenescența se asociază cu reducerea dramatică a responsivității imune ca urmare a statusului funcțional alterat. Îmbătrânirea afectează atât limfocitele B, cât și limfocitele T, timusul, măduva și foliculii limfatici (insuficiența formare a centrilor germinativi). Consecința este declinul imunității naturale și dobândite: scade numărul celulelor NK, se atenuează reacțiile cutanate ale hipersensibilității de tip întârziat; se pot constata creșteri ale imunității autoreactive. Această deteriorare a funcției imune cu vârsta contribuie la creșterea incidenței morbidității și mortalității prin boli infecțioase, autoimunitate și cancer.

Cuvinte cheie: îmbătrânirea, imunosenescența, citokine, apoptoza.

ALTERATION OF THE IMMUNOLOGICAL STATUS IN ELDERLY

Abstract

Aging represents a global issue, one of the causes being the increase of longevity. Aging is an inevitable and irreversible process, which affects the nervous, the endocrine and the immune system. Aging of the immune system or immunosenescence is associated with a dramatic decrease of the immune response as a consequence of the altered functional status. Aging affects both B and T lymphocytes, the thymus, the bone marrow and the lymphatic follicles (decreases in germinal center formation). The consequence is the decline in natural and acquired immunity: decrease of NK cells and of the delayed cutaneous hypersensitivity; increase of the autoreactive immunity. This deterioration of the immune function with age contributes to the increase of morbidity and mortality incidence through infectious diseases, autoimmunity and cancer.

Keywords: aging, immunosenescence, cytokines, apoptosis.

Dacă până în secolul al 19-lea atingerea unei vârste înaintate (peste 55 ani) era considerată un eveniment rar al societății umane, în ultima perioadă, îmbunătățirea condițiilor de viață, precum și a sănătății publice au determinat creșterea speranței de viață la naștere. Consecința, îmbătrânirea populației, afectează societatea și economia la nivelul întregului sistem de securitate socială, care trebuie să suporte costuri suplimentare pentru îngrijirea acestora [1].

Declinul progresiv al funcției imune, ce apare

cu vârsta, rezultă din cumulearea modificărilor apărute în subpopulațiile de celule B și T, având drept consecință creșterea susceptibilității la infecții, scăderea eficienței vaccinării etc. Reducerea numărului de celule B cu memorie, precum și a formării centrilor germinativi, sunt evidente la vârstnici, posibil prin diminuarea funcției celulelor dendritice foliculare [2].

Disfuncția celulelor T este însoțită de afectarea generației timice de celule T naive, de expansiunea virus-indusă a efectorilor terminali și de creșterea nivelului de celule cu memorie producătoare de citokine de tipul I și II. Diversitatea repertoriului celulelor T este redusă de primele două modificări, în timp ce creșterea nivelului de citokine de tip I promovează statusul proinflamator prezent

Articol intrat la redacție în data de: 18.07.2008

Primit sub formă revizuită în data de: 10.03.2009

Acceptat în data de: 30.03.2009

Adresa pentru corespondență: kristymed@yahoo.com

la bătrâni [2].

Ipotezele actuale explică tabloul îmbătrânirii fiziologice în două moduri: prima invocă modificările non-mutagene de expresie genică (fie programate, fie modulate) ale structurii ADN, iar a doua se referă la factorii extrinseci și intrinseci care afectează moleculele la nivel intracelular. Este evident că aceste celule acumulează „defecte” de-a lungul vieții care conduc la reducerea gradată a ratei de creștere și a funcțiilor celulare [3].

Celulele sistemului imun sunt reînnoite constant de celulele stem hematopoietice. Cu vârsta, este afectată întreaga capacitate de reînnoire [4]. Activitatea proliferativă a măduvei osoase (măsurată prin proporția de celule Ki-67+) atinge un vârf la vârsta adultă, după care scade treptat, deși reducerea celularității medulare se întâlnește numai la vârste extreme, una dintre cauze fiind probabil creșterea apoptozei celulare [5]. În comparație cu donatorii tineri, celulele stem CD34 sunt mobilizate mult mai puțin eficient, constatându-se în același timp și reducerea capacității măduvei osoase de a suporta limfopoieză. Astfel, o parte din deficiențele imune ale imunosenescenței încep cu

celulele stem [2]. Celulele NK ce aparțin sistemului imun înăscut au un important rol în inhibarea creșterii tumorale și a metastazării [6].

La bătrâni se constată adesea creșterea numărului de autoanticorpi în contrast cu diminuarea responsivității vaccinale [7], precum și declinul progresiv al formării centrilor germinativi. La șoareci, alterarea funcției celulelor foliculare dendritice (FDC) determină reducerea persistenței depozitelor antigenice cu afectarea corespunzătoare a celulelor B funcționale cu memorie [8].

Frecvența celulelor B cu memorie CD27+ circulante este redusă semnificativ la bătrânii afectați de boli infecțioase, autoimunitate și cancer, dar deficitul este minor la cei clinic sănătoși (tabel 1).

Reducerea numărului de celule B CD27+ se datorează atât numărului mic de limfocite T, cât și alterării funcțiilor acestora. Se constată descreșterea numărului de celule B CD27+ cu memorie asociate cu producția de anticorpi T-independentă, precum și a celulelor B CD40+ ale căror molecule de suprafață sunt necesare în interacțiunea dintre limfocitele B și T. Astfel, inducerea responsivității

Tabel 1. Modificări legate de vârstă ale imunității specifice [8].

Sistemul imun (SI)	Componenta SI	Modificări legate de vârstă
Imunitatea umorală	 Celule B  Plasmocitul  Anticorpi (IgG, IgM, IgA, IgE)	
Celule B	Măduva osoasă	Rezerve mai mici
	Circulante	Modificări minime sau absente, dar cu repertoir-ul alterat ce afectează tipul și cantitatea anticorpilor produși
	Producția de anticorpi	Redusă
	Autoanticorpi	Crescută
	Anticorpi anti-idiotip	Supresie crescută a producției de anticorpi
	Cu memorie	? Scădere
Imunitatea celulară	 Celulele T  T-Helper (CD4+), Citotoxice (CD8+)	
Celule-T	Timus	Involuție după pubertate
	Circulante	Reducere minimă a numărului, alterarea capacității funcționale
	Cu memorie	Creștere numerică
	Hipersensibilitate de tip tardiv	Scăzută; temporizată
	Citotoxicitate (capacitatea litică a subtipului CD8+)	Diminuată
	Răspunsul proliferativ	Redus
	Răspunsul la IL-1 (celule prezentatoare de antigen-APCs)	Diminuat
	Citokine: Modificări diverse (datele sunt încă limitate și adesea contradictorii); Există totuși schimbări în repertoriul celulelor T, constatându-se dominanța citokinică Th2 odată cu înaintarea în vârstă	
	IL-2 (din celulele Th1; efect proinflamator)	? Redusă și cu feedback-ul capacității proliferative a celulelor T diminuat
	IL-4 și IL-6 (din celulele Th2 precum și din altele; efect proimun/de stimulare al celulelor B)	? Crescute
	IL-10 (din celulele Th2; efect proimun)	? Scăzută sau nemodificată
	IFN γ (din celulele Th1, citotoxice și NK; efect proinflamator)	Crescut, scăzut sau nemodificat

T-dependente sau independente a celulelor B, precum și persistența populațiilor de celule B cu memorie sunt reduse la vârstnici [9].

Cele mai importante modificări ale imunosenscenței interesează populațiile celulelor T și constau în: declinul numeric al celulelor naive din cauza diminuării timopoiezei, creșterea numărului celulelor cu memorie cu exacerbarea consecutivă a producției citokinice cu tendința la un status proinflamator [10] (fig. 1).

Cilindrul de sus reprezintă compartimentul celulelor T periferice la tineri, iar cel de jos prezintă populația mai redusă de celule T la vârstnici. Celulele efectoare naive (albastru deschis), cu memorie (albastru mai închis) și efectorii activate (albastru închis) se întâlnesc atât la tineri, cât și la bătrâni, dar în proporții diferite. Celulele efectoare naive formează populația majoritară la tineri, fiind mai puțin reprezentate la bătrâni, acestea fiind produse în timus, care este mai dezvoltat la tineri și involuează progresiv cu vârsta. Celulele efectoare naive au cea mai mare diversitate a repertoir-ului de receptori (TCR), indicată prin gama largă de culori. După activare, celulele naive trec în compartimentul celulelor cu memorie de unde pornește expansiunea periferică (săgeata circulară). Populația de celule cu memorie este sursa majorității citokinelor de tip I și II. Extinderea compartimentului celulelor cu memorie determină creșterea numărului de citokine observată la vârstnici. În schimb, diversitatea componentei celulelor efectoare cu memorie se reduce cu vârsta. Cauza este scăderea nivelului celulelor T naive. După stimulări antigenice repetate, celulele cu memorie dau naștere efectorilor diferențiați terminal care se acumulează masiv la vârstnici. Aceștia prezintă cel mai redus grad de diversitate a receptorilor [2].

Imunitatea celulară mediată de limfocitele T procesate în timus este importantă în combaterea microorganismelor intracelulare (bacilul tuberculozei), a infecțiilor virale și fungice, precum și în supravegherea tumorală, în medierea rejektului de grefă și a hipersensibilității de tip tardiv din expunerea bacilară [10]. În funcție de tipul receptorilor de suprafață, limfocitele T se clasifică în: T-helper/inducer (CD4/Cluster designation 4) și T-supresoare/citotoxice (CD8). În plus, CD4 se regăsește sub două forme: Th1 și Th2. Fiecare dintre aceste subclase produce diferite citokine ce influențează manifestările clinice ale răspunsului imun. Th1 se asociază cu producerea de interferon-2 (IL-2) și interferon- γ (IL- γ), proliferarea celulelor T și inflamație, în timp ce Th2 intervine în producerea IL-4, 5, 6 și 10, proliferarea și diferențierea celulelor B. Celulele citotoxice pot prezenta tipuri similare [11].

Timopoieza, în ciuda reducerii sale cu îmbătrânirea ca urmare a involuției timusului, se menține totuși la bătrâni la un nivel minim, asigurând aportul continuu cu celule T fenotipic naive (CD45RA, CD62L, CD27+, CD28+). Diversitatea globală a repertoir-ului celulelor T este însă denaturată și marcată de expansiune oligoclonală, din cauza frecvenței totuși limitate a celulelor naive o dată cu înaintarea în vârstă. Generarea unui răspuns imun viguros la noi patogeni depinde atât de funcția, cât și de diversitatea repertoir-ului celulelor T naive. Celulele T trebuie să fie capabile să prolifereze ca răspuns la un antigen, să elaboreze răspunsuri efectorii adecvate (producția de citokine, celule T helper) și să migreze spre situsul efector adecvat [12].

Dominanța celulelor T cu memorie „forțează” competiția dintre celulele T naive și cele cu memorie încrucișată în medierea răspunsurilor la noi antigeni. Declinul dramatic al celulelor T naive după 65 ani se

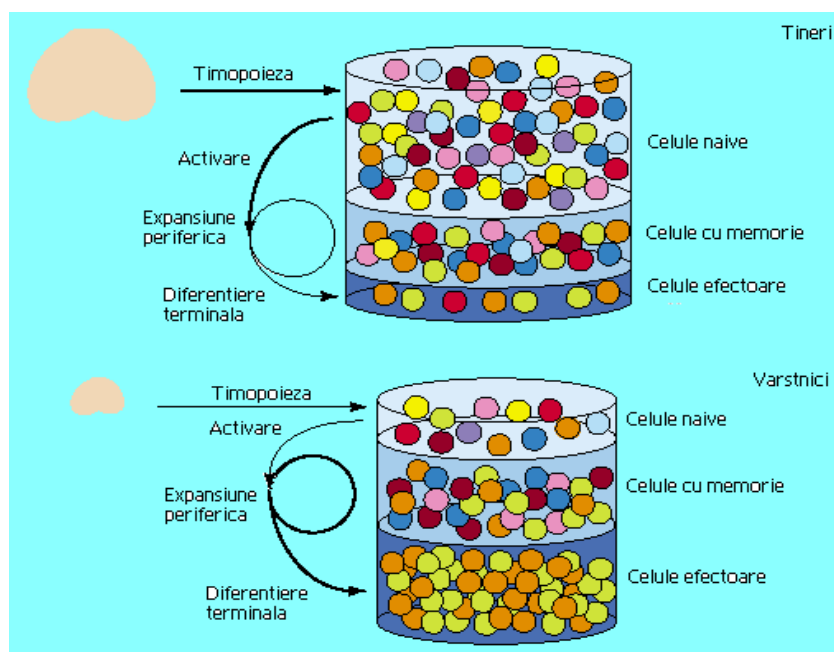


Fig. 1. Populații de timocite tinere și senescente (2).

datorează probabil modificărilor legate de vârstă apărute în proliferarea homeostatică a celulelor T naive și creșterii activării spontane a celulelor T. Recunoașterea antigenică (a virusurilor în special) a celulelor T cu memorie este degenerată la vârstnici. Exemple de răspunsuri imune încrucișate apar între virusul gripa și al hepatitei C, între virusul gripa și Epstein-Barr (EBV), între virusul papilloma și coronavirusuri etc. Reactivitatea încrucișată implică un repertoriu limitat al celulelor T focalizat pe câțiva epitopi și care afectează răspunsul la noile infecții, precum și eficiența vaccinării la vârstnici [12].

Utilizând un sistem format din celule T-CD4 activate pe calea complexului TCR-CD3 și CD28, s-a constatat că celulele T-CD4+ la vârstnici secretă mai mult IFN-gamma și IL-2, dar mai puțină IL-4 decât subiecții tineri. După activarea celulară, celulele T-CD4+ la vârstnici exprimă mai mult CD26, CD40L și LFA-1, dar mai puțin CD30 decât tinerii. Aceste rezultate sugerează că mediul în care se dezvoltă celulele T-CD4+ la bătrâni determină producerea mai multor celule de tip Th1 decât tinerii [13].

Celulele T-CD4+ (tabel 2) sunt importante în calea extrafoliculară de diferențiere a celulelor B și sunt inductori eficienți ai schimbării de clasă a anticorpilor T dependenți înafara centrilor germinativi [14].

Tabel 2. Modificări legate de vârstă ale celulelor T-CD4+.

Scăderea numărului de celule T-CD4+ naive (fără experiență antigenică)
Creșterea numărului de celule T-CD4+ cu experiență antigenică
Reducerea diversității în compartimentul celulelor T-CD4+ naive
Reducerea funcțiilor helper conexe (producerea de citokine)
Reducerea răspunsului imun de lungă durată al celulelor T-CD4+ după vaccinare
Pierderea expresiei CD28
Creșterea expansiunii clonale, deși nu la fel de mult ca în cazul CD8+
Scăderea supresiei TREG (regulatory T cells - importante în menținerea toleranței periferice și în prevenirea autoimunității)-meditate
Deteriorarea semnalizării

Deși celulele T-CD4+ nu par să fie utile în activarea și diferențierea antigen-specifică a celulelor T-CD8+ în răspunsul imun primar, au un rol de nesubstituit în generarea memoriei de lungă durată a celulelor T-CD8+. Odată stabilită memoria acestor celule, celulele T-CD4+ nu mai sunt necesare [15].

Capacitatea celulelor T-CD4+ naive (la animalele în vârstă) de a prolifera și de a produce citokine este

redușă. Producția de IL-2 după stimulare cu Ag-APC este semnificativ mai mică, iar efectorii generați prezintă activare redusă și markeri de diferențiere precum: CD25, CD62L și CD154, indicând o diferențiere incompletă ce poate fi corectată prin suplimentarea cu IL-2 a culturilor de celule T naive senescente. Administrarea in vitro a IL-4,-7 și -15 nu modifică procesul de diferențiere al acestor celule [1].

Bibliografie

1. Kovaiov, R.D., Grubeck, L.B. Age-associated changes within CD4+T cells. *Immunology Letters*, 2006; 107: 8-14.
2. Hakim, T.F., Flomerfelt, F.A., Boyiadzis, M. and Gress, E.G. Aging, immunity and cancer. *Current Opinion in Immunology*, 2004; 16: 151-156.
3. Cojocaru M, Cojocaru IM. Some immunological changes in elderly subjects. *J Clin Med*. 2007; 2: 115-122.
4. Lansdorp, P.M., Dragowska, W., Thomas T.E. Age-related decline in proliferative potential of purified stem cell candidates. *Blood Cells* 1994; 20: 376-380.
5. Ogawa, T., Kitagawa, M., Hirokawa, K. Age-related changes of human bone marrow: a histometric estimation of proliferative cells, apoptotic cells, T cells, B cells and macrophages. *Mech Ageing Dev*, 2000; 117: 57-68.
6. Imai, K., Matsuyama, S., Miyake, S. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet*, 2000; 356: 1795-99.
7. Fisman, D.N., Agrawal D., Leder, K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1368-1375.
8. Aydar, Y., Balogh P., Tew J.G., Szakal A.K. Age-related depression of FDC accessory functions and CD21 ligand-mediated repair of co-stimulation. *Eur J Immunol*, 2002; 32: 2817-26.
9. Breitbart, E., Wang, X., Stollar B.D. Altered memory B-cell homeostasis in human aging. *J Gerontol A Biol Sci Med*, 2002; 57: B304-B311.
10. Cristea, V., Miron, N., Berindan-Neagoe I. The influence of the immune system and physical effort on mechanism of neurodegeneration. *Palestrica*, 2006; 4:37-41.
11. Sandmand, M., Bruunsgaard, H., Kemp, K. Is aging associated with a shift in the balance between Type1 and Type 2 cytokines in humans? *Clinical Experimental Immunology*, 2001; 127:107-114.
12. Woodland, D.L., Blackman, M.A. Immunity and age: living in the past?. *Trends in Immunology*, 2006; vol.27; 7: 303-305.
13. Kaneko, S., Wakatsuki, Y. Altered Th1/Th2 commitment in human CD4+T cells with agein. *Clin Exp Immunol*, 2000; 120: 267-73.
14. Mac Lennan, I.C., Toellner, K.M., Zuniga, E. Extrafollicular antibody responses. *Immunol Rev*, 2003; 194: 8-18.
15. Sun, J.C., Bevan, M.J. Defective CD8 T cell memory following acute infection without CD4 T cell help. *Science*, 2003; 300: 339-442.

EVALUAREA ÎN PRACTICA DE AMBULATOR A DINAMICII DE DEZVOLTARE STATURO-PONDERALE LA COPII

RADU REVNIC¹, NICOLAE MIU², LUCIA AGOȘTON-COLDEA³

¹Cabinet individual de medic de familie „Radu Revnic”, Cluj-Napoca

²Clinica Pediatrie II, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

³Departamentul de Științe Medicale, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Talia, greutatea și viteza de creștere sunt parametrii unanim acceptați în prezent ca markeri ai stării de sănătate. Creșterea liniară normală este definită de prezența unei viteze de creștere (rată de creștere) normale, fiind inacceptabilă formularea diagnosticului de retard statural doar în prezența testelor biochimice. Ca atare, evaluarea auxologică rămâne metoda de elecție în depistarea precoce a tulburărilor de creștere și dezvoltare.

Articolul de față subliniază rolul major care revine medicilor de familie în identificarea precoce a abaterilor din sfera dezvoltării staturoponderale, datorită posibilității implementării evaluării auxologice în practica clinică de zi cu zi.

Cuvinte cheie: auxologie, viteză de creștere, evaluarea creșterii, retard și exces statural.

EVALUATION IN AMBULATORY PRACTICE OF STATURO-PONDERAL DEVELOPMENT OF INFANT AND CHILDREN

Abstract

Measurements of height, weight and calculation of height velocity are highly accurate and sensitive to changes in a child's health. Actual definition of normal linear growth is based on height velocity and it is not acceptable to label a child as short purely on the basis of a biochemical test. As a result, auxological assessment is the “gold standard” method for tracking any abnormal achievements in terms of development.

The aim of this article is to underline the major importance of the GPs (general practitioners) in the early diagnosis of any abnormal height and weight achievements, due to the implementation of the auxological growth assessment in their everyday clinical practice.

Keywords: auxology, height velocity, growth assessment, short and tall stature.

1. Aprecierea în practica de ambulator a dezvoltării staturo-ponderale la copil

În practica de ambulator, la copil, creșterea și dezvoltarea staturo-ponderală reprezintă doi indicatori esențiali ai stării de sănătate. Modelul creșterii staturo-

ponderale are variații în timp, astfel încât evaluarea se face prin raportare la stadiul de dezvoltare a copilului și la vârstă. Referitor la vârsta copilului în practica de ambulator se utilizează 3 etape distincte cu caracteristici proprii creșterii post-natale: perioada de sugar, copilăria și pubertatea. Etapa post-natală se identifică prin natura tripartită și se analizează după modelul matematic „I-C-P” („infancy-childhood-puberty”) descris de Karlberg, utilizând ca reprezentare grafică atât curba de creștere, cât și rata de creștere [1].

Articol intrat la redacție în data de: 19.04.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 12.05.2009

Acceptat în data de: 14.05.2009

Adresa pentru corespondență: radu_revnic@yahoo.com

În perioada de sugar („infancy”) se continuă creșterea staturală cu circa 25 cm/an (50%) în primul an, față de valoarea înregistrată la naștere (50+25=75cm) [2].

Creșterea în copilărie („childhood”) debutează la 2 ani și se caracterizează prin diminuarea progresivă a ratei de creștere, atingând valoarea minimă înainte de debutul pubertății. Prepubertal copiii rămân cantonați în același canal genetic al creșterii, iar orice abatere de la aceste valori necesită investigații suplimentare. Rata de creștere este aproximativ egală la fete și băieți, de circa 6 cm/an. La vârsta de 6-8 ani se remarcă un puseu de creștere la ambele sexe, când apare uneori pilozitatea pubiană, axilară și secreția apocrină axilară. Factorii nutriționali sunt decisivi, influențând talia și greutatea copilului, prin malnutriție sau prin exces caloric [2].

Pubertatea („puberty”) reprezintă al treilea „trason” în modelul „I-C-P” și se instalează la **fetițe** odată cu creșterea estradiolului circulant și apariția **telarhei**. În acest moment asistăm la **accelerarea ratei de creștere**, care se manifestă clinic, sub forma exploziei staturale. La **băieții** de aceeași vârstă creșterea accelerată se menține încă circa 2 ani, înainte ca testosteronul să-și facă simțită prezența, „peak-ul” de creștere fiind cu circa 5 cm/an mai mare decât la fete. Creșterea la băieți este însă stopată mai repede decât la fete, astfel încât diferența finală, raportată la talie între cele două sexe este de circa 12,5 cm în favoarea băieților. Monitorizarea auxologică a creșterii rămâne cheia diagnosticului diferențial dintre anomaliile de creștere staturală și pacienții normali de statură mică [2].

De importanță capitală în evaluarea staturo-ponderală este calculul **vârstei cronologice decimale**. Această valoare se determină cu ajutorul tabelului pentru vârsta cronologică decimală a pacientului, ce reprezintă diferența dintre data decimală a examinării și data decimală a nașterii.

Viteza de creștere exprimată în cm/an se stabilește prin împărțirea diferenței vârstei cronologice decimale a celor două determinări, la **câștigul statural** în același interval de timp. Valoarea obținută se compară cu standardul TANNER Whitehouse [3] de referință pentru acest parametru. Valorile considerate normale variază, în funcție de vârsta cronologică și stadiul pubertar. Sunt considerate **valori patologice** valorile de sub 7 cm/an până la vârsta copilului de 4 ani, valorile de sub 6 cm/an la vârsta cuprinsă între 4-6 ani și de sub 4,5 cm/an la pubertate.

Al doilea parametru auxologic esențial este **aprecierea taliei**, parametru analizat în funcție de vârsta copilului. Se practică 2 măsurători simultan în poziții diferite (în picioare și culcat), până la vârsta de 2 ani. Dacă suspectăm un **retard statural** disproporționat, pentru elucidare, vom efectua în plus a treia determinare, cu ajutorul aparatului „HARPENDEN sitting table”, metodă ce permite stabilirea dimensiunii segmentului inferior prin simpla diferență dintre valoarea taliei și valoarea taliei șezândă. Deoarece sunt diferențe etnice de talie,

în aprecierea taliei copilului, în Clinica Pediatrie II se utilizează hărțile de creștere britanice, publicate de către Castmed Publications, care au avantajul prezentării simultane a standardului de referință pentru dezvoltarea pubertară [4].

Rezultatele obținute prin raportarea taliei copilului la standardele din populația generală vor fi obligatoriu corectate comparativ cu datele din canalul genetic parental. În acest caz se va ajusta media taliei parentale în funcție de sexul copilului, având în vedere că există o diferență de circa 12,6 cm a taliei definitive între cele două sexe. Pentru copiii de sex masculin se vor adăuga 12,6 cm la talia mamei și pentru copii de sex feminin se vor scădea 12,6 cm din talia tatălui.

Valoarea finală predictivă a taliei copilului se obține după stabilirea mediei taliei părinților, valoare care se va înscrie cu 9 cm deasupra (pentru băieți) și respectiv cu 9 cm sub valoarea medie a genitorilor parentali (pentru fete).

Apreciem că, deși majoritatea copiilor se înscriu în modelul stabilit conform canalului genetic, evaluarea corectă a **maturării scheletale** sau **vârsta osoasă**, reprezintă cel mai fidel indicator al procesului de creștere, care este uneori independent de vârsta cronologică, rata de creștere sau talie. Acest procedeu nu stă la îndemâna medicilor din ambulatoriu, fiind nevoie de o colaborare strânsă cu o clinică de pediatrie sau cel puțin cu un serviciu de radiologie, unde se vor efectua radiografiile de pumn stâng. Metoda practică cu succes în Clinica Pediatrie II din Cluj-Napoca este 20 Tanner Whitehouse Mark 2 [5].

Un alt procedeu de evaluare a creșterii copiilor este indicele de masă corporală (IMC), care raportează greutatea la talia pacientului. Standardele de referință au fost publicate de către Cole et al [6]. În același sens se folosește și indicele relativ de masă corporală (IRMC), care raportează indicele de masă corporală a pacientului la valoarea indicelui de masă corporală obținut pentru percentila 50, dintr-o populație de referință de aceeași vârstă și același sex. Cei doi parametri se calculează după formulele:

$$IMC = \text{greutatea (kg)} / \text{talie}^2 \text{ (m}^2\text{)} \text{ sau}$$

$$IRMC = \frac{\text{greutatea (kg)} / \text{talie}^2 \text{ (m}^2\text{)}}{\text{greutatea p50} / \text{talie}^2 \text{ p50}} \times 100$$

De reținut sunt valorile IRMC sub 90 %, care se consideră valori **subponderale** și valorile sub 80%, care sugerează tulburări grave de nutriție până la **malnutriție**. Pentru completare este obligatorie și aprecierea maturării sexuale descrisă de Tanner [7].

În urma rezultatelor obținute, discernământul specialistului va conduce obligatoriu la stabilirea diagnosticului diferențial de **statură mică** față de **insuficiența creșterii**, care este o stare patologică. Pentru clinicieni este foarte importantă această distincție, deoarece insuficiența creșterii necesită investigații suplimentare urgente, orientate spre retardul statural. Statura mică nu va

necesita evaluare suplimentară.

2. Aprecierea în practica de ambulator a retardului staturo-ponderal la copil

Aprecierea etapelor retardului statural necesită: 1) aprecierea taliei copilului raportat la populația generală dar și individualizat; 2) aprecierea taliei copilului raportat la media taliei genitorilor parentali; 3) aprecierea aspectului de ansamblu al copilului: normal sau „anormal”; 4) aprecierea trăsăturilor dismorfice și caracterul disproporționat; 5) evaluarea ratei de creștere; 6) investigații și tratament.

Aprecierea taliei copilului raportat la populația generală și la canalul genetic este de mică importanță. Elementul capital este aprecierea taliei față de genitorii parentali, ajustată la sexul copilului [8].

Din acest punct de vedere pot fi întâlnite 3 situații:

- talia copilului este consonantă cu canalul genetic (media taliei părinților ± 9 cm). De cele mai multe ori statura mică corespunde retardului statural genetic (rezultă din ancheta familială);

- talia copilului este inferioară canalului genetic parental, dar talia definitivă predictivă este normală coroborat cu vârsta osoasă;

- talia copilului este inferioară atât canalului genetic parental, cât și taliei definitive predictive.

Această primă metodă auxologică simplă și rapidă reduce sfera investigațiilor suplimentare strict pentru copii scunzi. Aprecierea aspectului de ansamblu al copilului se referă în special la copii scunzi și se insistă pentru al doilea criteriu de evaluare în cadrul algoritmului de diagnostic oferit de examinarea clinică, reținând aspectul de ansamblu care se abate de la normal (A) sau corespunde normalului (B) [8].

În cazul A (anormal) se va efectua: aprecierea taliei raportată pe cât posibil la standardele de referință (Down, Turner); aprecierea ratei de creștere; aplicarea remediei optim pentru vârstă (Turner). În cazul B (normal) al copiilor scunzi, dar cu aspect somatic normal, elementul cheie care permite fixarea diagnosticului este reprezentat de rata de creștere. Rata de creștere poate fi: normală sau subnormală

[8].

a) Frecvent se asociază retardul statural cu retardul pubertar, în aceste condiții fiind și o retardare osoasă care duce la menținerea ratei de creștere prepubertare, în așa fel încât la atingerea „vârstei osoase” de 12 ani creșterea se derulează normal, cu o perioadă de creștere prelungită, care duce la atingerea potențialului genetic pentru talia definitivă. În acest caz ancheta familială este pozitivă, ca și în cazul retardului statural genetic [8]. Din punct de vedere practic, cel mai dificil moment al precizării diagnosticului este vârsta de 11-12 ani, când se înregistrează minimul ratei fiziologice de creștere (5 ± 1 cm/an). Tot în acest stadiu, un tratament „eronat” cu supliment de hormon de creștere (STH) se va solda cu accelerarea pubertății, închiderea cartilajului de creștere și „compromiterea taliei definitive” [8].

b) Copiii scunzi cu părinți de aspect somatic normal, a căror rată de creștere este „subnormală” reprezintă categoria de pacienți care necesită precizarea urgentă a diagnosticului și instituirea tratamentului. Absența unui tratament corect și rapid afectează drastic și definitiv potențialul de creștere al acestor copii.

Cele mai frecvente cauze se împart în cauze de retard statural: nonendocrine și endocrine (Tabelul 1).

Analiza nonendocrină pe o perioadă de 1 an, dacă rata de creștere este subnormală față de canalul genetic parental reprezintă un semnal de alarmă pentru medicul pediatru. Acest aspect, dacă se corelează cu scăderea greutatei corporale și, eventual, cu grosimea pliurilor subcutanate la nivelul tricepsului și subscapular ne ghidează pentru diagnosticul de retard statural nonendocrin. Mecanismul responsabil este complex, format din factori nutriționali, metabolici și chiar terapeutici.

Dintre cauzele endocrine responsabile de retardul statural, cele mai importante sunt cele hormonale, cu dereglări ale axul hipotalamus-hipofiză-organe, ce vizează organele țintă: tiroidă, gonade, corticosuprarenale și se sistematizează în boli ale hipofizei anterioare: anomalii hipotalamice, boli ale tiroidei, gonadelor sau corticosuprarenalelor. Diminuarea ratei de creștere la vârsta

Tabel 1. Cauze de retard statural.

Cauze nonendocrine	Cauze endocrine
Retard statural genetic Retard constituțional statural și pubertar Retardul creșterii intrauterine (Russell – Silver, embriofetopatii : toxoplasmoza, rubeola) Boli genetice (Turner, Prader – Willi, Lawrence – Moon) Boli cronice: cardiovasculare (cardiopatii congenitale cu șunt stânga – dreapta, insuficiență cardiacă congestivă); pulmonare (astm bronșic, fibroză chistică); gastro intestinale (boala celiacă, boala Crohn); hematologice (talasemia, siclemia); renale (uremie cronică, acidoză tubulară renală); imunologice (artrită reumatoidă juvenilă); neurologice (tumori craniene); malnutriție (anorexie nervoasă, anorexie post-chimioterapică, deprivare psihoafectivă)	Deficit de STH permanent (idiopatic, genetic, congenital, dobândit) Deficit de STH tranzitor (prepubertar, hipotiroidism) Exces de glucocorticoizi (sindromul Cushing) Pseudohipoparatiroidism Diabet zaharat Diabet insipid netratat

de circa 2 ani se demască clinic prin fenotipul particular al deficitului de STH, care se recunoaște clinic prin facies cu aspect infantil raportat la vârsta cronologică și hipoplazia etajului mijlociu al feței. La băieți se manifestă imediat postpartum prin hipoglicemie, micropenis și criptorhidism. Accelerarea ratei de creștere ca urmare a tratamentului cu STH depinde de statusul hormonal și auxologic al copilului la inițierea terapiei. Răspunsul la tratamentul cu STH este invers proporțional cu rata de creștere așa cum a descris Darendeliler [9,10]:

- Grupul C: copiii cu insuficiență de STH *per se* răspund cu accelerare impresionantă a ratei de creștere la doze mici de STH.

- Grupul A: copiii scunzi normali (secreție normală de STH și rată de creștere normală pentru vârstă) au nevoie de o doză mare de STH pentru a obține un efect similar.

- Grupul B: copiii cu deficit parțial de STH (scor de deviație standard pentru rata de creștere la inițierea terapiei între -0,8 și -2) au înregistrat răspuns intermediar la tratament (raportat la grupele C și A).

S-a observat că mulți dintre copiii tratați cu hormon de creștere extras din hipofiza de bou sau de om, contractează maladia Creutzfeldt Jacobs, manifestată prin degenerarea sistemului nervos central, cu demență evolutivă și moarte în primele 12 luni de la apariția bolii. Astfel, suplimentarea cu STH sintetic, obținut industrial, prin tehnica ADN recombinat reduce riscul bolii Creutzfeldt Jacobs.

Monitorizarea pubertală a retardului statural după Tanner trebuie corelată cu metoda auxologică și precizarea încadrării cazuisticii în cele trei categorii [8]:

- **retard statural cu absența progresiei pubertare** (volumul mamar și testicular corespunzător stadiului prepubertar);

- **retard statural cu semne de progresie pubertară** (la fete stadiul Tanner 2 pentru sân, la băieți volum testicular mai mare de 8 cc), la care, deși ar trebui să se accelereze rata de creștere, nu se înregistrează acest fenomen;

- **retard statural în prezența progresiei pubertare** (rata de creștere subnormală și retard de vârstă osoasă), având ca semne caracteristice la fete – volum mamar normal fără pilozitate pubiană, iar la băieți – volum testicular sub stadiul Tanner pentru dezvoltarea penisului, fără pilozitate pubiană.

Întotdeauna când evaluarea auxologică decelează o rată de creștere subnormală pentru vârstă și stadiu pubertar, nu trebuie exclusă o „tumoră”, chiar la distanță de axul hipotalamo-hipofizar. Înstituirea investigațiilor și aplicarea tratamentului în funcție de vârstă reprezintă ultima etapă de analiză a retardului statural, ce necesită apanajul clinicilor de pediatrie. Investigațiile noastre în ambulatoriu pe baza modelului „I-C-P” de control al creșterii sunt individualizate în funcție de vârsta pacientului. Retardul la sugari fiind în general nutrițional, iar la copil și adolescent cauzele sunt hormonale, se va acționa prin remedii nutritive, respectiv substituție hormonală [8].

Retardul ponderal

Greutatea acestor copii este mică în raport cu vârsta și talia. Retardul ponderal se împarte în: 1) retard ponderal primar, prezent în boli organice, metabolice și genetice; 2) retard ponderal secundar, care reprezintă o tulburare cronică a stării de nutriție, ca rezultat a deficitului de aport alimentar. Epidemiologic, aceasta din urmă predomină la sexul masculin, apare la sugari alimentați artificial (0 – 6 luni), sau mixt (6 – 12 luni), poate avea o evoluție sezonieră (toamna la sugarii care au prezentat repetate episoade diareice în perioada de vară) și este corelat cu condiții socio-economice precare. Clinic se clasifică în: 1) deficit ponderal ușor (sugar sau „copil slab” - hipotrofie gradul I); 2) deficit ponderal mediu (hipotrofie gradul II); deficit ponderal sever (hipotrofie gradul III; atrepsie) [11].

Factorii incriminați în retardul ponderal sunt: 1) aport alimentar redus cantitativ (hipogalactia mamei; diluții – concentrații inadecvate ale laptelui de vacă sau lapte praf; dificultăți de alimentație cu regurgitații și vărsături cronice) sau calitativ (exces de făinoase, diete deficitare în lipide, proteine, carență de glucide); 2) infecții enterale sau parenterale repetate; 3) boli genetice (metabolice și congenitale: boala celiacă, fibroza chistică, anomalii congenitale cardiace); 4) carențe psiho-sociale de îngrijire; 5) prematuritatea, dismaturitatea, gemelariitatea [12].

Evaluarea deficitului ponderal se face prin: 1) criterii antropometrice: indicele ponderal (IP), indicele nutrițional (IN), indicele statural, perimetrul cranian (criteriu important în primii doi ani de viață pentru procesul de creștere); 2) criterii clinice: aspectul faciesului, starea tegumentelor, turgorul, curba ponderală; 3) criterii biochimice: hemograma, proteinograma, ionograma, colesterolemia, lipemia, status imunologic; 4) criterii funcționale: aprecierea toleranței digestive, a dezvoltării neuro-psihoice, a rezistenței la infecții [13].

Formele clinice de malnutriție: 1) malnutriția proteino-calorică (MPC) de gradul I: IP = 0,89-0,76, IN = 0,89-0,81, deficit ponderal sub 25%, talie normală, curbă ponderală staționară, prognostic bun, perfect reversibilă; 2) MPC de gradul II: IP = 0,75-0,60, IN = 0,81-0,71, deficit ponderal între 25 și 40%, talie normală, curba ponderală scade în trepte, formă reversibilă, prognostic favorabil; 3) MPC gradul III: IP sub 0,60, IN sub 0,70, deficit ponderal peste 40%, talie sub cea corespunzătoare vârstei, curba ponderală scade continuu, prognostic rezervat, greu reversibil [12].

Toți copiii cu MPC se vor dispensariza prin medicul de familie și vor fi urmăriți pe o perioadă lungă de 1-2 ani, având în vedere că recuperarea lor este lentă și dificilă. În prima lună copilul este evaluat săptămânal, urmărind indicii antropometrici și dezvoltarea neuropsihică, apoi evaluarea se va face lunar, până la atingerea IP de 0,9.

Profilaxia retardului ponderal se face printr-o îngrijire și alimentație adecvată sugarului și copilului, prin tratarea corectă a bolilor care pot determina apariția retardului ponderal și prin supravegherea medicală activă a

medicului de familie, în special la sugarului până la vârsta de 6 luni. Mamele vor fi consiliate de medicul de familie în privința îngrijirii și alimentației corecte a sugarului și copilului. Se va insista asupra menținerii alimentației naturale în primele 6 luni de viață, diversificarea corectă (cu alimente corespunzătoare vârstei și nu cu alimente de la masa adultului), tratamentul corect și prompt a episoadelor diareice, rezolvarea chirurgicală a malformațiilor congenitale.

3. Aprecierea în practica de ambulator a excesului staturo-ponderal la copil

Talia acestor copii în momentul examinării este superioară canalului genetic parental, predicția taliei definitive înregistrând valori spectaculoase de la o examinare la alta. Acest fenomen este denumit algoritmul clinic de creștere. Etapele aprecierii excesului statural sunt aceleași ca și în cazul retardului statural: 1) aprecierea taliei raportată la populația generală și individualizată la media taliei genitorilor parentali; 2) precizarea taliei predictive definitive; 3) aprecierea aspectului de ansamblu al copilului „normal” sau „anormal”; 4) evaluarea ratei de creștere; 5) instituirea terapiei [8]:

În această categorie putem întâlni :

- **Gigantismul cerebral** (sindrom Sotos) și **sindromul Beckwith-Wiedemann** ca entități sporadice. Particular, sindromul Sotos prezintă: macrocranie, frunte înaltă bombată, păr implantat în forma literei ”V” și prognatism. Sindromul Beckwith – Wiedemann se caracterizează prin tetrada simptomatică: onfalocel sau hernie hiatală, macroglosie, hipoglicemie severă, visceromegalii (rinichi, inimă, cortex, gonade).

- **Sindromul Klinefelter**, caracterizat în cazul băieților prin scăderea raportului membre superioare/membre inferioare, hipoplazie peniană și testiculară (uneori sub 2 cc) și ginecomastie.

- **Sindromul Marfan** se manifestă prin dolicocefalie, fațes îngust, pectus excavatum, cifoscolioză.

Excesul ponderal este definit prin acumularea excesivă de grăsimi în țesutul celular subcutanat, alte țesuturi și organe. Epidemiologic apare mai frecvent în mediul urban, afectează predominant sexul feminin, sugarii, preșcolarii și adolescenții. Sunt incriminați: aportul alimentar excesiv, sedentarismul, factori economico-sociali, stresul, bolile neurologice, excesul de celule adipoase. Este o afecțiune multifactorială, condiționată de factori de mediu, individuali, genetici (deficit genetic de leptină) [14]. Etapele aprecierii excesului ponderal impun: 1) evaluarea cantitativă a adipozității (greutatea, grosimea pliului cutanat, circumferința taliei și șoldului); 2) evaluarea nutrițională (comportamentul alimentar); 3) activitatea fizică a copilului; 4) evaluarea etiologică și a modificărilor secundare excesului ponderal (colesterolul total, LDL, VLDL, HDL, trigliceride, leptină, insulină și hiperinsulinism, complicații oculare, neurologice) [15].

Dacă excesul ponderal depășește percentila 85, copilul este supraponderal, dacă însă depășește percentila 95 discutăm de obezitate. În această ultimă categorie putem întâlni:

- **Sindromul Prader-Willi**, apare la sugar și copil mic; este caracterizat prin obezitate la 3-4 ani, hipotonie marcată, tulburări de deglutiție, hiperfagie compulsivă, trăsături dismorfice, hipostatură, anomalii oculare;

- **Sindromul Laurence-Bardet-Moon-Biedl**, debutează în primul an de viață și prezintă obezitate progresivă, polidactilie, microoftalmie și retinită pigmentară, surditate, retard mental important, malformații congenitale cardiovasculare, renale;

- **Sindromul Babinski-Frolich**, de origine hipotalamică, prezintă obezitate generalizată la copilul mic, obezitate de tip ginoid și talie mică la copilul mare, retard pubertar și hipogonadism [16].

În concluzie, putem spune că elementul esențial pentru aprecierea dezvoltării staturo-ponderale este reprezentat de rata de creștere, investigațiile suplimentare fiind necesare numai pentru subiecții cu valori subnormale ale ratei de creștere în momentul examinării. În excesul statural, terapia vizează încetinirea creșterii în copilărie sau terminarea creșterii prin inducerea precoce a pubertății, realizată cu estrogeni la fete și testosteron la băieți.

Bibliografie

1. Karlberg J.: On the Construction of the Infancy-Childhood-Puberty Growth Standard. Acta Paediatr. Scand., 1989, 356, 38-43.
2. Karlberg J.: A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. Acta Paediatr. Scand. Suppl, 1989, 350, 70-94.
3. Tanner J.M., Whitehouse R.H.: Clinical longitudinal standards for height, height velocity, weight, weight velocity and stages of puberty. Arch. Dis. Child., 1976, 51, 170-179.
4. Cornean R., Miu N.: Tratat de medicină a adolescentului, Cluj-Napoca: Casa Cărții de Știință, 1999, 19-38.
5. Theintz G.E., Howald H., Weiss U., Sizonenko P.C.: Evidence for a reduction of growth potential in adolescent female gymnasts. J. Pediatr., 1993, 122, 306-313.
6. Cole T.J., Freeman J.V., Preece M.A.: Body mass index reference curves for the UK, 1990. Arch. Dis. Child., 1995, 73, 25-29.
7. Herman-Giddens M.E., Slora E.J., Wasserman R.C. et al.: Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. Pediatrics, 1997, 99, 505-512.
8. Cornean R., Miu N.: Tratat de medicină a adolescentului, Cluj-Napoca: Casa Cărții de Știință, 1999, 19-38.
9. Darendeliler F., Hindmarsh P.C., Brook C.G.D. Dose—response curves for treatment with biosynthetic human growth hormone. J. Endocrinol., 1990, 125, 311-316.
10. Cohen P., Rogol A.D., Deal C.L. et al.: Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008, 93, 4210-4217.

11. Ashworth A., Jackson A., Uauy R.: Focusing on Malnutrition Management to Improve Child Survival in India. *Indian Pediatr.*, 2007, 44, 413-416.
12. Filip M., Grigorescu-Sido P.: *Tratat elementar de pediatrie*, Cluj-Napoca: Casa Cărții de Știință, 2000, 339-346.
13. Bourrillon A.: *Pédiatrie pour le praticien*, Paris: Masson, 2003, 123-127.
14. McPhee S.J., Papadakis M.A., Tierney L.M.: *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 44th edition, New York: Lange Medical Book/McGraw Hill, 2005.
15. Miu N., Popa G., Mărgescu M.: *Tratat de medicină a adolescentului*, Cluj-Napoca: Casa Cărții de Știință, 1999, 234-240.
16. Popa L., Grigorescu-Sido P.: *Tratat elementar de pediatrie*, Cluj-Napoca: Casa Cărții de Știință, 2000, 309-318.

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

RADU-ANDREI MOGA

Catedra de Odontologie, UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

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, care permit obținerea unor imagini radiologice digitale de detaliu. Sistemele digitale extraorale se constituie ca o altă componentă a sistemului imagistic de analiză a câmpului protetic și oferă o vedere de ansamblu a acestuia.

Cuvinte cheie: radiologie digitală, panoramic, C.T.-dentar, plan protetic, software imagistic.

EXTRAORAL DIGITAL RADIOLOGICAL SYSTEMS – MODERN METHODS OF RADIOLOGICAL ANALYSIS OF THE PROSTHETIC FIELD

Abstract

Digital radiological systems became in the last years more and more frequent in current clinical practice. Two of the intraoral systems, often used in dentistry are RVG and PSP, which are able to obtain a high degree of details. Extraoral digital radiological systems are another imagistic component permitting to obtain a generally ensemble view of the prosthetic field.

Keywords: digital radiology, panoramic, dental C.T., prosthetic plan, imaging software.

Evaluarea radiologică a cazului clinic, respectiv a dinților stâlpi și a câmpului protetic, pentru conceperea planului de tratament protetic fix, este realizată într-o primă etapă prin intermediul examenului radiologic intra-și extraoral, digital sau analogic. Acesta 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 [1,2].

Inițial, examenul radiologic are rolul de a stabili numărul, forma, direcția, lungimea rădăcinilor și caracterele canalului radicular. Radiografia retroalveolară izometrică trebuie considerată ca 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 cariei dentare care depășesc stadiul pulpar și când există suspiciunea afectării segmentului apical al rădăcinii, al parodonțiului sau al osului alveolar [3,4].

Sistemele radiologice digitale s-au impus în ultimii ani ca o alternativă la sistemele radiologice analogice. Aceasta s-a datorat în primul rând atât avantajelor oferite de imaginea radiologică digitală, ușurinței de manevrare a tehnicii radiologice digitale, cât și datorită economiei de timp pe care o oferă [5,6].

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:

Articol intrat la redacție în data de: 13.06.2008

Acceptat în data de: 20.10.2008

Adresa pentru corespondență: randreimoga@yahoo.com

- 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 fosfor 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.

Sistemele radiologice digitale extraorale (fig. 1.) utilizează același tip de senzori digitali ca și sistemele intraorale, respectiv senzori de tip RVG, radioviziograf și PSP, plăcuțe cu fosfor.



Sistem digital extraoral panoramic - Kodak Sistem digital extraoral panoramic și cefalometric - Kodak

Fig. 1.

Odată cu dezvoltarea tehnologiei digitale s-au îmbunătățit și performanțele tehnice ale aparatelor digitale. Astfel timpul de scanare în cazul cefalometriei se poate reduce de la 8-18 sec., cât se realiza până în prezent, până la 1 sec., scăzându-se riscul de apariție a imaginilor neclare, și crescând confortul pacientului. Sistemele moderne de radiologie extraorală pot fi echipate cu sisteme de senzori duale, RVG sau PSP.

Dimensiunile sensorilor digitali de tip RVG sunt adaptate pentru tehnologia digitală extraorală. Caracteristicile tehnice, precum și principiul de funcționare, sunt asemănătoare cu cele ale RVG-ului intraoral.

Astfel, elementele componente ale unui sensor digital de tip RVG sunt: un ecran de mare sensibilitate, scintilator, fibra optică și sensorul propriu zis (fig. 2.).

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



Elementele componente ale unui sensor digital RVG

Fig. 2.

Ecranul de mare sensibilitate primește fotonii razelor X și îi convertește în lumină 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 neconvertiți 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, iar imaginea rezultată este afișată pe monitorul computerului. Senzorul este reprezentat în general de cristale de siliciu. În cazul sensorului cu siliciu (CCD) are loc ruperea de către radiația roentgen a legăturilor covalente din cristalele de siliciu, generând o sarcină electrică proporțională cu radiația roentgen incidentă.

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. 3.).

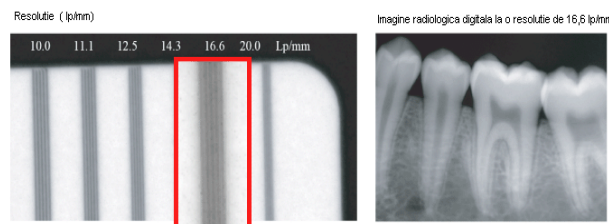


Fig. 3.

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 [8,9,10].

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 [7,11,12].

Un alt sistem de radiologie digitală extraorală este reprezentat de sistemul de plăcuțe cu fosfor, PSP. Tehnica plăcuțelor cu fosfor este cunoscută și sub numele de Computed Radiography. Caracteristicile tehnice ale scannerului plăcuțelor PSP, precum și principiul de

funcționare, sunt asemănătoare cu cele ale sistemelor digitale intraorale.

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.

În cazul sistemului digital intraoral cu plăcuțe de fosfor (PSP), elementul de bază este reprezentat de un scanner (fig. 5.), care conține un tub de fotomultiplicare care convertește lumina în semnal electric (fig. 4.).

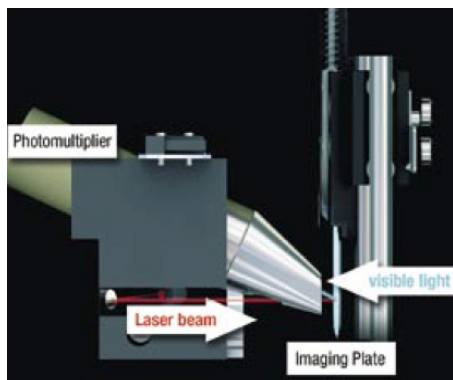


Fig. 4.



a. Scanner - Kodak

Fig. 5.

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. De asemenea, convertește ușor radiografiile existente pe film radiologic în imagini digitale.

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. 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.

Scanarea plăcuțelor pentru obținerea imaginilor digitale se realizează în 74 sec. în cazul panoramicelor, 95 sec. în cazul cefalometriei.

Plăcuțele cu fosfor, PSP, sunt fabricate în diferite dimensiuni standard, pentru radiografiile panoramice 5x12 cm, pentru ortopantomografii 15x30 cm, iar pentru cefalometrie în două mărimi 8x10 cm și 18x24 cm.

Rezoluția maximă a plăcuțelor este pentru radiografiile panoramice și cefalometrice de aproximativ 10 lp/mm. În cazul în care se trece la modulul High Speed rezoluția se reduce la 4,5 lp/mm în cazul radiografiilor panoramice și cefalometrice.

Folosind tehnologia Exposure Control System, sensorul digital extraoral 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 software.

De asemenea, ca și în cazul sistemelor digitale intraorale, producătorii au dezvoltat o serie de software-uri pentru analiza imaginilor obținute (fig. 6.). Caracteristicile și posibilitățile pe care le oferă aceste software-uri sunt asemănătoare cu cele ale sistemelor digitale intraorale. Astfel imaginea digitală obținută se poate modifica prin ajustarea contrastului, luminozității, mărire, micșorare sau cu ajutorul instrumentelor digitale de măsură.



Sistem digital extraoral-Kodak



Sistem digital extraoral- Kodak



Sistem digital extraoral-Kodak

Fig. 6. Software-ul oferit de producător pentru sistemul digital panoramic și cefalometric Kodak- Snapshot-uri.

Software-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. 7.).

Alte posibilități de prelucrare a imaginilor sunt reprezentate de calibrare, histogramă, colorare și stocarea imaginilor în fișa pacientului.

Unele firme oferă și un modul de implantologie, precum și o bibliotecă cu majoritatea tipurilor de implantate, apărând facilitatea de suprapoziție peste imaginea radiologică a diferitelor tipuri de implantate, alegerea lor și calibrarea imaginii astfel încât modelul de implant să fie măsurat la gradul exact de mărire a imaginii (fig. 8.). 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.

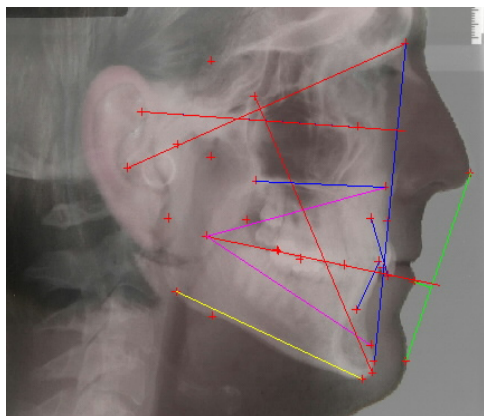


Fig. 7.

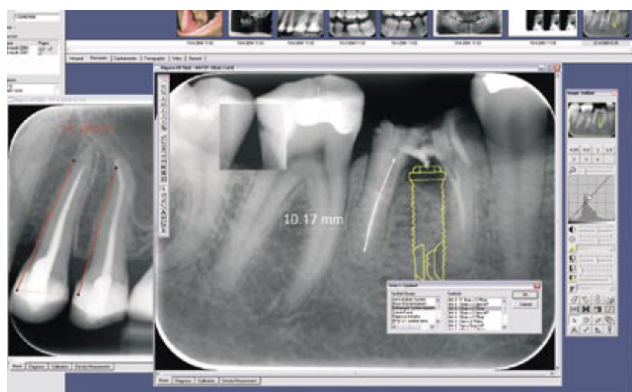


Fig. 8.

Astfel, firma Soredex furnizează pentru sistemul de plăcuțe pe care îl produce un soft și anume Digora for Windows 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;

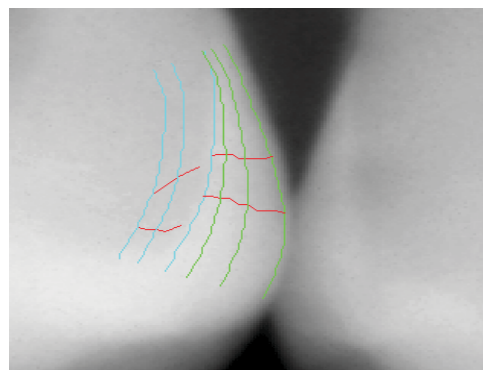
- Kodak Logicon Caries Detector Software: extrage anumite date din imaginea radiologică, pe care apoi le compară cu datele existente în baza proprie de date, stabilind apoi un diagnostic;

- 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 Orthodontic Imaging Software pentru realizarea diagnosticului și planului de tratament ortodontic.

Firma Kodak a dezvoltat un soft specializat destinat recunoașterii automate a leziunilor odontale. Acest software, Kodak Logicon Caries Detector Software, utilizează un algoritm de detecție bazat pe date produse în urma cercetărilor realizate în laborator în asociere cu facultățile de medicină dentară. Acest software poate îmbunătăți cu până la 20% posibilitatea de diagnostic precoce a extinderii cariilor proximale dentare în dentină (fig. 9.).



Sublinierea automată a cariei pe suprafața dintelui

Fig. 9.

Software-ul are următoarele facilități:

- localizează și clasifică cariile proximale, indicând adâncimea de penetrare a cariei,
- cuantifică probabilitatea prezenței cariei proximale,
- urmărește modificările evolutive în cadrul clasificării și probabilitățile de evoluție în timp,
- detectează leziunile dentinare care sunt nedetectabile cu ochiul liber,
- permite medicului să stocheze și să revină rapid asupra rezultatelor,
- instrumentul Regiune de Interes (ROI) caută automat adâncimea maximă a cariei,
- instrumentele de mărire permit medicului să

mărească sau să micșoreze în orice moment o anumită suprafață a dintelui,

- instrumentele filtru existente permit evidențierea mai ușoară a cariilor, corelată cu analizele efectuate anterior de software,

- funcția E-mail permite medicului să trimită rezultatele în format LOGICON pentru o a treia opinie,

- rezultatele pot fi salvate în dosarul pacientului,

- algoritmi de găsire automată permit medicului să reducă căutarea manuală,

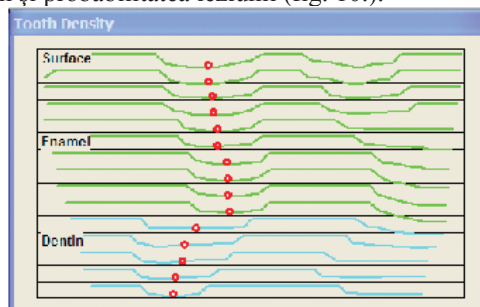
- integrare completă cu Kodak Dental Imaging Software,

- proces de învățare interactivă a primilor pași precum și a utilizării software-ului,

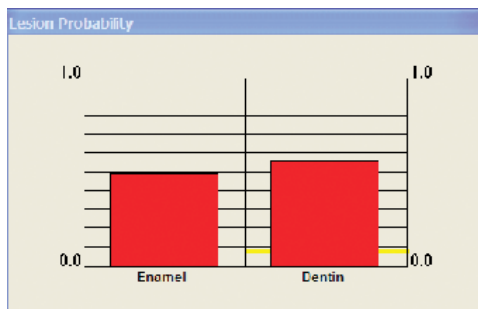
- proces de învățare pe CD, cuprinzând atât fișiere audio, cât și exemple de diagnostic,

- semnalează automat potențialele leziuni pe imaginea radiologică a dintelui (fig. 9.),

- prezintă grafic modificările în densitate a dintelui precum și probabilitatea leziunii (fig. 10.).



Sublinierea automată a modificărilor densității la locul leziunii



Probabilitatea prezenței unei leziuni la locul analizat

Fig. 10.

Bibliografie

1. Bratu D, Nussbau R. - Bazele clinice și tehnice ale protezării fixe, Edit. Signata, Timișoara, 2001, 50-800
2. Sever P. - Protetica dentară, vol I, Ed. Medicală, Cluj-Napoca, 2001, 29-180
3. Fildan F., Covalcic I.M. - Radiologie Stomatologică, noțiuni de fizică și tehnică radiologică, Ed Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 1999, 60-87
4. Fildan F. - Radiologie stomatologică, patologie dento-maxilară, Ed Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 2000, 42-67
5. Attaelman A., Org E., Rondahl H-G - Digitisation and display of intra-oral films, *Dentomaxillofacial Radiology*, 2000, vol 29, nr.2, 97-102
6. Grondhal H. - Digital radiology în dental diagnosis: a critical view. *Dentomaxillofac. Radiol.*, 1992, nr.21, 198-202
7. Kirkos LT., Vandr RH, Lorton L. Exposure reduction of 96% în oral radiography. *J Am Dent Assoc*, 1986, nr.113, 746-750
8. URL:<http://www.visiodent.com/> - 20.05.2008
9. URL:<http://www.kodak.com/dental> - 20.05.2008
10. URL:<http://www.sanexserv.ro/> - 20.05.2008
11. URL:<http://www.sopro.acteongroup.com/> - Sopix-digital system - -18.09.2007
12. URL:<http://www.soredexusa.com/> Presentation-Digora-optime-digitalssystem - 18.09.2007

EFFECTUL ADMINISTRĂRII UNUI EXTRACT POLIFENOLIC OBTINUT DIN SÂMBURI DE STRUGURI ASUPRA BALANȚEI OXIDANȚI-ANTIOXIDANȚI ȘI ORIENTĂRII SPAȚIALE ÎNTR-UN MODEL EXPERIMENTAL DE APNEE DE SOMN

CEZAR CRISTIAN LOGIN¹, ADRIANA BĂBAN², ADRIANA MUREȘAN¹,
NICOLETA DECEA¹, REMUS MOLDOVAN¹, DORINA LOGIN³,
SIMONA IORDACHE⁴

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca,
Catedra de Fiziologie

²Universitatea „Babeș-Bolyai” Cluj-Napoca, Facultatea de Psihologie

³Spitalul Județean Deva, Centrul de Sănătate Mintală

⁴Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca,
student anul V

Rezumat

Apneea de somn, prin trezirile repetate și prin hipoxia produsă de întreruperea fluxului respirator și hipoxemia consecutivă, produce tulburări importante ale somnului și ale mecanismelor sale fiziologice, influențând negativ starea de sănătate fizică și psihică a persoanei. În patogenia acestui sindrom stresul oxidativ joacă un rol important. Administrarea de antioxidanți naturali duce la reechilibrarea balanței oxidanți-antioxidanți și contracararea efectelor nocive ale speciilor reactive ale oxigenului. S-au folosit patru loturi, fiecare a 10 șobolani masculi, rasa Wistar, dintre care două (I, II) au fost păstrate în condiții de normoxie, iar două (III, IV) expuse la hipoxie intermitentă 14 zile. Două loturi (II, IV) au primit un supliment de polifenoli (40 mg/kgc zilnic, 14 zile). Toate animalele au fost supuse la proba de învățare spațială în labirintul cu apă Morris. S-a recoltat sânge din sinusul retroorbital și țesut cerebral din care s-au determinat parametri ai stresului oxidativ și ai apărării antioxidante. S-au decelat creșteri ale stresului oxidativ și o scădere a capacității de învățare spațială la șobolanii expuși la hipoxie, modificări ameliorate de administrarea de extract polifenolic.

Cuvinte cheie: stres oxidativ, polifenoli, hipoxie, învățare spațială.

THE EFFECT OF THE POLYPHENOLS EXTRACT OBTAINED FROM GRAPE SEEDS ON THE OXIDATIVE STATUS AND ON THE SPATIAL ORIENTATION IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF SLEEP APNEA

Abstract

Sleep apnea, due to the induced hypoxia, leads to severe sleep disturbances and has negative consequences on the physical and psychological health status. The oxidative stress is involved in the pathogenic mechanism of this syndrome. Natural antioxidant supplementation equilibrates the oxidants/antioxidants balance and reduces the effects of the reactive oxygen species. We used 40 male Wistar rats divided into four equal groups. Two of them (I, II) had been kept in atmospheric air, while the other two (III, IV) had been exposed to chronic intermittent hypoxia. Two groups (II, IV) received a daily supplement of polyphenols extracted from grape seeds. After 14 days the spatial learning capacity of all the animals was tested using Morris water maze; then serum and brains samples have been taken in order to assess the parameters of the oxidative stress. We identified an increase in the oxidative stress parameters and

a decreased learning ability in the rats exposed to hypoxia. The polyphenols extract improved both the biochemical and the cognitive parameters.

Keywords: oxidative stress, polyphenols, hypoxia, spatial learning.

Introducere

Somnul este un comportament sanogen, asigurând derularea vieții și activității în condiții optime. Joacă un rol important în creștere și dezvoltare, dar și în desfășurarea proceselor cognitive, învățării, relațiilor interpersonale, trăirii unei stări subiective de bine. Tulburările de somn, sub diferitele lor forme de manifestare, reprezintă una din problemele majore ale societății moderne. Deteriorarea somnului are importante consecințe asupra stării generale de sănătate și asupra calității vieții.

Una dintre afecțiunile importante ale somnului este sindromul de apnee/hipopnee de somn. Prin trezirile repetate dar, mai ales, prin hipoxia produsă de întreruperea fluxului respirator și hipoxemia consecutivă, produce tulburări importante ale somnului și ale mecanismelor sale fiziologice, influențând negativ starea de sănătate fizică și psihică a persoanei. Impactul este imediat, dar și pe termen mediu și lung, determinând o deteriorare importantă și progresivă a performanțelor zilnice și a calității vieții. Prin oboseala accentuată și hipersomnolența generată reprezintă un risc pentru producerea accidentelor de muncă și rutiere [1-3], precum și tulburări în sfera cognitivă, emoțională și relațională.

Unele studii consideră că fragmentarea somnului, trezirile repetate sunt primordial responsabile pentru somnolență și consecințele asociate; altele consideră că primordial responsabile sunt modificările biochimice, hipoxemia produsă și stresul oxidativ [4-9].

Stresul oxidativ conduce la dezechilibrul balanței prooxidanți/antioxidanți ca urmare a acțiunii exagerate a „agresorului” sau/și reducerii capacității de luptă a „apărătorului” [10]. Balanța oxidanți-antioxidanți influențează starea de sănătate și longevitatea organismului [11,12].

Speciile reactive ale oxigenului, în cantități mici, joacă un rol fiziologic în dinamica respiratorie, participând la semnalizarea interneuronală și plasticitatea cerebrală [12,13]. Anionul superoxid, în doze mici, este necesar pentru stimularea pe termen lung a transmiterii sinaptice la nivelul hipocampului, iar administrarea de doze mari de antioxidanți extracelulari care epurează SRO din țesutul cerebral pot conduce la efecte contrare [14,15]. Mai mult, hipoxia hipobară acută, de scurtă durată, poate îmbunătăți orientarea spațială la șobolanii tineri [16].

Totuși, expunerea cronică la hipoxie intermitentă, întâlnită și în apneea obstructivă de somn, conduce la modificări neurodegenerative în țesutul cerebral. Este

întâlnită îndeosebi apoptoza neuronilor hipocampici asociată cu orientare spațială deficitară [17]. Dată fiind sensibilitatea hipocampului la hipoxie și rolul hipocampului în învățare și memorie, expunerea cronică la hipoxie intermitentă și, implicit, la inducerea stresului oxidativ, poate juca un rol esențial în tulburările cognitive întâlnite la pacienți cu apnee obstructivă de somn [18].

Hipoxia determină o creștere a producției de specii reactive ale oxigenului (SRO) și azotului (SRN) și, implicit, peroxidarea lipidelor membranare [11]; mai mult, hipoxia conduce și la creșterea eliberării de glutamat [19], ceea ce sugerează implicarea stresului oxidativ în apariția leziunilor celulare și tisulare și în disfuncțiile cognitive determinate de apneea obstructivă de somn [17]. Ca urmare a leziunilor oxidative în ariile corticale implicate în alternanța somn-veghe, apare și somnolența diurnă [20], datorită creșterii sintezei de NO, ce difuzează din matricea extracelulară în neuroni [21].

Administrarea de antioxidanți contracarează nocivitatea SRO și SRN, reducând peroxidarea lipidică, carbonilarea proteinelor și crușarea sistemelor antioxidante endogene. Dintre antioxidanți exogeni, o importanță aparte prezintă extractele naturale, cum sunt cele obținute din ceaiul verde sau struguri [22,23].

Cercetarea s-a efectuat pe un model experimental animal de hipoxie intermitentă cronică și a avut următoarele *obiective*: (1) studiul efectelor hipoxiei intermitente asupra învățării spațiale; (2) studiul efectelor hipoxiei intermitente asupra balanței oxidanți/antioxidanți în ser și în țesut cerebral; (3) analiza relației dintre stresul oxidativ și învățarea spațială și (4) evaluarea eficienței administrării de extracte polifenolice obținute din sămburi de struguri asupra statusului oxidant și asupra capacității de învățare spațială.

Material și metodă

Au fost folosiți 40 de șobolani albi, masculi, rasa Wistar, cu greutatea medie de 228 ± 35 grame, de aceeași vârstă, împărțiți aleator în patru loturi egale. Pe parcursul întregului studiu animalele au beneficiat de un ciclu lumină-întuneric de 12 ore (între orele 06-18), au primit hrană standardizată și apă *ad libitum*.

Două loturi de control (I și II) au fost menținute în condiții de normoxie, iar două loturi experimentale (III și IV) au fost supuse hipoxiei hipobare (echivalentul a 2500 m altitudine, aprox. 620 mmHg) în barocameră timp de 14 zile. Animalelor din loturile II și IV le-a fost administrat zilnic, prin gavaj, un extract polifenolic (40mg/kgc) diluat în carboxi-metil-celuloză.

După 14 zile s-au realizat probele de învățare spațială folosind labirintul cu apă Morris. S-au urmărit

timpii de latență în cele trei zile de antrenament și timpul de latență în ziua de testare. După testare s-a recoltat sânge din sinusul retroorbital, iar animalele au fost sacrificate, prelevându-se creierul. S-au dozat în ser și în omogenatul cerebral parametrii stresului oxidativ: malondialdehida totală (MDA) prin metoda fluorimetrică [24] și proteinele carbonilate (PC) prin metoda Reznick [25] și parametrii apărării antioxidante: capacitatea de donori de hidrogen (DH) prin metoda Janaszewska [26] și glutatiunul redus (GSH) prin metoda fluorimetrică [27].

Rezultate

Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut cu ajutorul programelor SPSS 13 și Medcalc 9.5. S-au calculat parametrii statistici descriptivi și ai normalității distribuției (tabelele I și II); comparații între loturi și analiză corelațională.

Tabelul I

Valorile serice medii ale parametrilor stresului oxidativ și apărării antioxidante.

Lotul	MDA (nmol/ml)	PC (nmol/ml)	DH (% inhibiție)	GSH (μmol/ml)
I	1,17±0,06	0,88±0,22	28,06±7,22	35,28±2,22
II	1,19±0,07	0,96±0,20	33,66±4,60	35,69±1,91
III	2,15±0,19	1,58±0,11	39,47±4,66	17,09±2,34
IV	1,51±0,15	1,32±0,15	30,75±7,40	26,02±4,86

Tabelul II

Valorile medii ale parametrilor stresului oxidativ și apărării antioxidante în țesut cerebral.

Lotul	MDA (nmol/mg prot.)	PC (nmol/mg prot.)	DH (% inhibiție)	GSH (μmol/mg prot.)
I	0,069±0,006	1,78±0,23	34,40±5,03	13,59±0,54
II	0,070±0,007	1,88±0,28	35,54±6,25	13,42±0,51
III	0,139±0,016	3,95±0,59	49,42±6,93	9,57±1,90
IV	0,094±0,013	2,73±0,36	40,85±6,67	11,71±0,69

Tabelul III

Semnificația statistică a diferențelor dintre parametrii serici.

Loturile		MDA	PC	DH	GSH
I-II	U	10,50	9,00	5,50	10,00
	p	0,597	0,462	0,142	0,602
III-IV	U	0,0001	0,0001	3,00	0,0001
	p	0,014	0,014	0,086	0,014
I-III	U	0,0001	0,0001	2,00	0,0001
	p	0,016	0,016	0,063	0,016
II-IV	U	0,0001	0,50	12,00	0,0001
	p	0,009	0,012	0,917	0,009

Datorită faptului că rezultatele nu au avut o distribuție gaussiană, comparațiile între loturi au fost efectuate folosindu-se teste statistice neparametrice (Mann-Whitney). Au fost considerate semnificative rezultatele la un $p < 0,05$. Semnificația statistică a diferențelor dintre

parametrii stresului oxidativ este redată în tabelele III și IV.

Tabelul IV

Semnificația statistică a diferențelor dintre parametrii tisulari.

Loturile		MDA	PC	DH	GSH
I-II	U	10,50	10,00	10,00	10,00
	p	0,671	0,602	0,602	0,602
III-IV	U	0,0001	0,0001	4,00	0,0001
	p	0,014	0,014	0,142	0,014
I-III	U	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	p	0,014	0,014	0,014	0,014
II-IV	U	0,0001	0,0001	6,00	0,0001
	p	0,009	0,009	0,175	0,009

Pentru compararea în dinamică a timpului de latență la proba de învățare spațială am analizat diferențele statistice dintre ariile de sub curbă. Rezultatele sunt redată în figura 1.

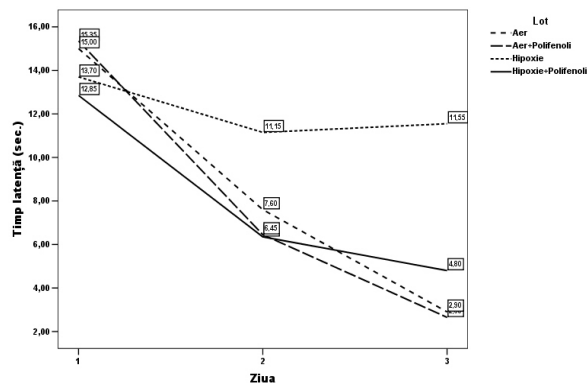


Fig. 1 – Timpul de latență în perioada de antrenament.

Diferențele dintre timpul de latență și timpul petrecut în cadranul D, în căutarea platformei în ziua 4, de testare, au fost calculate folosind testul Mann-Whitney (tabelul V).

Tabelul V

Semnificația statistică a diferențelor dintre parametrii evaluați la testare în ziua 4.

Loturile		Timp latență	Timp în cadranul D
I-II	U	12,50	0,0001
	p	0,998	0,008
III-IV	U	1,00	0,0001
	p	0,022	0,014
I-III	U	0,50	0,0001
	p	0,017	0,014
II-IV	U	8,50	0,0001
	p	0,339	0,008

Pentru analiza relației dintre parametrii stresului oxidativ și rezultatele la proba de învățare spațială, am calculat coeficientul de corelație al rangurilor Spearman ρ (tabelul VI).

Tabelul VI

Corelațiile dintre parametrii serici și tisulari ai apărării antioxidante și timpul de latență la testare în ziua 4.

Latentă	ρ	Parametrii serici				Parametrii tisulari			
		MDA	PC	DH	GSH	MDA	PC	DH	GSH
		0,776	0,780	-0,019	-0,776	0,753	0,749	0,709	-0,833
	p	0,0001	0,0001	0,940	0,0001	0,0001	0,0001	0,001	0,0001

Discuții

Comparațiile între lotul III (hipoxie) și I (normoxie) au surprins faptul că expunerea cronică la hipoxie intermitentă determină stres oxidativ, în ser (tabelele I și III) observându-se o creștere semnificativă a peroxidării lipidice și proteice, care antrenează și modificări semnificative ale parametrilor apărării antioxidante (creșterea capacității de donor de hidrogen și scăderea glutatationului redus). Modificări similare întâlnim și în țesutul cerebral (tabele II și IV). Rezultatele obținute sunt sugestive pentru instalarea stresului oxidativ sistemic și cerebral, cu creșterea nivelului antioxidantilor endogeni (donorii de hidrogen) și reducerea rezervelor de glutatation redus.

Rezultatele obținute sunt în concordanță cu datele din literatură. Row și colab. [17] și Griffioen și colab. [8] arată faptul că hipoxia intermitentă se asociază cu apariția stresului oxidativ. Numeroase studii existente subliniază beneficiile administrării de polifenoli extrași din ceaiul verde, cu efecte antioxidante [23], dar și posibilul efect dual (antioxidant/prooxidant) dependent de doză [28]. Mai puțin studiat este, însă, efectul polifenolilor obținuți din extracte de sămburi de struguri; datele obținute de noi concordă cu cele din literatură [29].

În ceea ce privește timpul scurs până la găsirea platformei (timpul de latență) s-a constatat absența unor diferențe semnificative între cele patru loturi în primele două zile de antrenament. În cea de a treia zi s-a constatat o diferență semnificativă între lotul III (hipoxie) și toate celelalte loturi studiate. Totuși, comparațiile dinamice privind timpul de latență nu au decelat diferențe semnificative (figura 1).

În ziua testării s-au măsurat timpul de latență și timpul petrecut în cadrantul D în căutarea platformei. În privința timpului de latență au fost identificate diferențe semnificative doar între loturile I-III ($p=0,022$) și III-IV ($p=0,017$), pe când în privința timpului petrecut în cadrantul D toate comparațiile au identificat diferențe semnificative (tabelul V).

Se poate observa că hipoxia cronică intermitentă este asociată cu o prelungire a timpului de latență în perioada de antrenament și la testare, precum și cu o reducere a timpului de căutare a platformei. Administrarea de polifenoli determină reducerea timpului de latență la antrenament și prelungirea timpului de căutare a platformei, până la valori apropiate de cele ale animalelor menținute în condiții de normoxie. Însă, în condiții de normoxie, administrarea de polifenoli nu are aceleași rezultate ca și în cazul hipoxiei. Rezultatele sunt susținute și de o serie de date din literatură privind efectul benefic al administrării de antioxidanți asupra orientării spațiale [23].

Analiza corelațiilor dintre timpul de latență și timpul petrecut în căutarea platformei, pe de o parte, și parametrii stresului oxidativ și ai balanței antioxidante, pe de altă parte (tabelul VI), sugerează o posibilă relație cauzală între nivelul stresului oxidativ și orientarea spațială, relație

susținută și de îmbunătățirea performanței în orientarea spațială ca urmare a administrării de extract antioxidant polifenolic. Aceste rezultate sunt susținute de datele din literatură [6,17,23].

Concluzii

1. Expunerea la hipoxie intermitentă (similară celei întâlnite în sindromul apneei obstructive de somn) induce o creștere a nivelului stresului oxidativ și disfuncții cognitive, determinând dificultăți de orientare spațială.

2. Administrarea de extracte polifenolice din sămburi de struguri (antioxidanți exogeni naturali) contracarează efectele nocive ale hipoxiei, determinând o reducere a stresului oxidativ și o ameliorare a disfuncției cognitive, probele de orientare spațială revenind la valori asemănătoare subiecților menținuți în condiții de normoxie.

3. Statusul oxidant corelează semnificativ cu rezultatele obținute la probele de orientare spațială.

Bibliografie

1. Mihălțan F: Sindromul de apnee de somn și accidentele rutiere. *Pneumologia*, 2008, 57(1), 44-47.
2. Home J.A., Revner L.A: Driver sleepiness. *Journal of Sleep Research*, 1995, 4, 23-29.
3. Neylan T.C., Reynolds C.F.: Pathological sleepiness, în T.H. Monk (ed.): *Sleep, sleepiness and performance*, Chichester, 1991, 200-222.
4. Findley L.J., Barth J.T., Powers D.C., Willhoit S.C., Boyd D.G., Swarr P.M.: Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest*, 1986, 90, 686-690.
5. Colt H.G., Hass H., Rich G.B.: Hypoxemia vs. Sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*, 1991, 100, 1542-1549.
6. Zhan G., Serrano F., Fenik P. et al.: NADPH Oxidase Mediates hypersomnolence and Brain Oxidative Injury in a Murine Model of Sleep Apnea. *Am J Resp Crit Med*, 2005, 172, 921-929.
7. Svatikova A., Wolk R., Lerman L.O. et al.: Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *European Heart Journal*, 2005, 26(22), 2435-2439.
8. Griffioen K.J.S., Kamendi H.W., Gorini C.J., Bouari E., Mendelowitz D.: Reactive Oxygen Speciey Mediate Central Cardiorespiratory Network Responses to Acute Intermittent Hypoxia. *J Neurophysiol*, 2007, 97, 2059-2066.
9. Phillips C.L., Grunstein R.R.: Obstructive sleep apnoea: time for a radical change? *European Respiratory Journal*, 2006, 27, 671-673.
10. Tache S.: Speciile reactive ale oxigenului și azotului: formare și consecințe (cap. 1). Stresul oxidativ (cap. 2), în D. Dejica (ed.): *Stresul oxidativ în bolile interne*, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2000, 15-136.
11. Mureșan A.: Speciile reactive ale oxigenului în patologia clinică, Dacia, Cluj-Napoca, 1997.
12. Dröge W.: Free radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Phyiol Rev*, 2002, 82, 47-95.
13. Neff R.A., Simmens S.J., Evans C., Mendelowitz D.G.: Prenatal nicotine exposure alters central cardiorespiratory

responses to hypoxia in rats: implications for sudden infant death syndrome. *J Neurosci*, 2004, 24, 9261-9268.

14. Knapp L.T., Klann E.: Role of reactive oxygen species in hippocampal long-term potentiation: contributory or inhibitory? *J Neurosci Res*, 2002, 70(1), 1-7.

15. Kamsler A., Segal M.: Hydrogen peroxide modulation of synaptic plasticity. *J Neurosci*, 2003, 23(1), 269-276.

16. Wittner M., Riha P.: Transient Hypobaric Hypoxia Improves Spatial Orientation in Young Rats. *Physiol Res*, 2005, 54, 335-340.

17. Row B.W., Liu R., Xu W., Kheirandish L., Gozal D.: Intermittent Hypoxia Is Associated with Oxidative Stress and Spatial Learning Deficits in the Rat. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167, 1548-1553.

18. Kadar T., Dachir S., Shukitt-Hale B., Levy A.: Sub-regional hippocampal vulnerability in various animal models leading to cognitive dysfunction. *J Neural Transm*, 1998, 105(8-9), 987-1004.

19. Nicholls D., Attwell D.: The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci*, 1990, 11, 462-468.

20. Veasey S.C., Davis C.W., Fenik P. et. al.: Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep*, 2004, 27(2), 194-201.

21. Aktan, F.: iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci*, 2004, 75, 639-653.

22. Duarte J., Andriambeloson E., Diebolt M., Andriantsitohaina R.: Wine Polyphenols Stimulate Superoxide Anion production to Promote Calcium Signaling and Endothelial-Dependent Vasodilation. *Physiol Res*, 2004, 53, 595-602.

23. Haque A.M., Hashimoto M., Katakura M., Tanabe Y., Hara Y., Shido O.: Long-Term Administration of Green Tea Catechins Improves Spatial Cognition Learning Ability in Rats. *The Journal of Nutrition*, 2006, 22, 1043-1047.

24. Conti M., Moran P.C., Levillain P.: Improved fluorimetric determination of malondialdehyde. *Clin Chem*, 1991, 37, 1273-1275.

25. Reznick A.Z., Packer L.: Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol*, 1994, 233, 347-357.

26. Janaszewska A., Bartosz G.: Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. *Scand J Clin Lab Invest*, 2002, 62, 231-236.

27. Hu M.: Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods in Enzymology*, 1994, 33, 380-383.

28. Yang C.S., Hong J., Hou Z., Sang S.: Green Tea Polyphenols: Antioxidative and Prooxidative Effects. *J Nutrition*, 2004, 134, 3181.

29. Devi S.A., Jolita A.B., Ishii N.: Grape Seed Proanthocyanidin Extract (GSPE) and antioxidant defense in the brain of adult rats. *Med Sci Monit*, 2006, 12(4), 124-129.

EFFECTUL ADMINISTRĂRII TOPICE DE VITAMINA A ȘI C ASUPRA BALANȚEI OXIDANȚI/ANTIOXIDANȚI LA ANIMALE CU MEMBRANA TIMPANICĂ PERFORATĂ

CĂTĂLIN RAUS, ADRIANA MUREȘAN, ERMIL TOMESCU,
SIMONA TACHE, REMUS MOLDOVAN, NICOLETA DECEA

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Premize. Miringoscleroza este o sechelă obișnuită după tratamentul cu tub de ventilație a otitei medii. Studii recente au stabilit o relație între speciile reactive ale oxigenului și miringoscleroză.

Obiective. Obiectivul acestui studiu a fost urmărirea efectului administrării topice de vitamina A și C, vitamine cunoscute ca agenți antioxidanți, pentru prevenirea miringosclerozei experimentale la șobolani.

Metode. Cercetările au fost efectuate pe șobolani de sex masculin, rasa Wistar, cu greutate de aproximativ 300 g, împărțiți în 4 loturi a câte 10 animale/lot: lotul I animale martor, nemiringotomizate; lotul II animale miringotomizate unilateral, ureche stângă; lotul III animale miringotomizate unilateral, ureche stângă, cu administrare topică de vitamina A; lotul IV animale miringotomizate unilateral, ureche stângă, cu administrare topică de vitamina C.

S-au recoltat membranele timpanice de la animalele martor (lotul I) și la 48 ore postmiringotomie de la loturile II, III și IV, în vederea determinărilor biochimice pentru indicatorii balanței oxidanți/antioxidanți.

Rezultate. Tratamentul cu vitamina A și C determină creșteri ale proteinelor carbonilate și scăderi ale malondialdehidei și ale apărării antioxidante (capacitatea de donor de hidrogen și grupările sulfhidril) în membranele timpanice la șobolani.

Concluzii. Aplicarea topică unică de vitamina A și C nu este eficientă în prevenirea stresului oxidativ și dezvoltarea miringosclerozei.

Cuvinte cheie: miringotomie, șobolan, membrana timpanică, antioxidant, vitamina A și C.

THE EFFECT OF TOPICAL A AND C VITAMIN APPLICATION ON OXIDANT/ANTIOXIDANT BALANCE IN PERFORATED RAT TYMPANIC MEMBRANE

Abstract

Background. Myringosclerosis is a common sequel of ventilation tube treatment of otitis media. Recent studies have established the relationship between reactive oxygen species and myringosclerosis.

Objectives. The objective of this study was to investigate the possible effect of topically applied A and C vitamin well known antioxidant agents on prevention of experimentally induced myringosclerosis in rats.

Methods. 40 healthy adult Wistar albino rats, weighing approximate 250-300 g, were randomly separated into 4 groups: 1st group control (n=10), nonmyringotomized; 2nd group (n=10) myringotomized unilaterally on the left ear; 3rd group (n=10) myringotomized unilaterally and A vitamin applied to the left ear and 4th group (n=10) myringotomized unilaterally and C vitamin applied to the left ear.

The tympanic membranes were collected for biochemical evaluation of parameters of oxidants/antioxidants balance from 1st group and on the 48 hours of the experiment from 2nd, 3rd and 4th groups.

Results. Pretreatment with A and C vitamin increases formation of carbonyl proteins and reduces malondialdehyde and antioxidants activities (hydrogen donor ability and sulfhydryl groups) in rat tympanic membrane.

Conclusion. Topically applied A and C vitamin was found to be no effective in prevention of oxidative stress and development of myringosclerosis.

Keywords: myringotomy, rat, tympanic membrane, antioxidant, A and C vitamin.

Obiective

Observațiile cu privire la efectele favorabile ale administrării topice de vitamina E, un antioxidant (AO) binecunoscut, la animale miringotomizate, asupra diminuării stresului oxidativ (SO) și creșterii apărării AO tisulare, ne-au determinat să studiem efectele administrării topice a altor vitamine AO – vitamina A și C – pe aceleași modele experimentale pentru studiul otitei posttraumatice.

S-a urmărit efectul administrării topice de vitamina A și C postmiringotomie la 48 de ore, asupra indicatorilor balanței oxidanți/antioxidanți (O/AO).

Material și metode

Cercetările au fost efectuate pe șobolani albi de sex masculin, rasa Wistar, cu greutate de 250-300 g, proveniți din Biobaza Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca și menținuți în condiții de vivarium adecvate, la Biobaza Catedrei de Fiziologie.

a. Loturi

Animalele au fost grupate în 4 loturi a câte 10 șobolani/lot:

- Lotul I – animale martor, nemiringotomizate;
- Lotul II – animale miringotomizate la urechea stângă;
- Lotul III – animale miringotomizate la urechea stângă, cu administrare topică unică postintervenție de vitamina A (2,5 mg/0,025 ml, preparat Sicovit A[®], produs de Sicomed S.A. București);
- Lotul IV – animale miringotomizate la urechea stângă, cu administrare topică unică postintervenție de vitamina C (75.000 UI/0,025 ml, preparat Sicovit C[®], produs de Sicomed S.A. București).

Miringotomia s-a efectuat în Laboratorul pentru Cercetări Experimentale de la Catedra de Fiziologie a Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca. Procedul operator utilizat a fost adaptat după Mattesson ș.c., 1997 și Polat ș.c., 2004.

S-au recoltat probe de țesut din membranele timpanice din urechea medie de la animalele martor (lotul I) și la 48 ore postmiringotomie de la loturile II, III și IV, în vederea determinărilor biochimice pentru indicatorii balanței O/AO, determinate în Laboratorul pentru Studiul SO de la Catedra de Fiziologie.

b. Metode biochimice

S-au determinat indicatorii balanței oxidanți/antioxidanți din omogenatele tisulare din urechea medie:

- indicatorii oxidanți: malondialdehida (MDA) (metoda de dozare prin fluorescență, după Conti), proteinele carbonilate (PC) (metoda de dozare după Reznick);
- indicatorii antioxidanți: capacitatea de donare de hidrogen (DH) (metoda de dozare după Janaszewska), grupările sulfhidril (SH) (metoda de dozare după Hu).

c. Prelucrarea statistică

Pentru fiecare set de valori au fost calculate elemente de statistică descriptivă; pentru analiza statistică a datelor provenite de la cele 4 loturi, în cazul datelor cu distribuție normală s-a utilizat testul Student pentru probe neperechi.

În cazul valorilor neuniform distribuite, testul Student a fost înlocuit cu testele neparametrice Kruskal-Wallis – pentru 3 sau mai multe probe independente și Mann-Whitney (U) – pentru 2 probe independente.

Prelucrarea statistică s-a efectuat cu aplicația Excel (din pachetul Microsoft Office 2003), cu programul SPSS v.16 sau online, cu aplicația OpenEpi v.2.2.1.

Rezultate

a. Balanța oxidanți/antioxidanți

Indicatorii balanței O/AO din omogenatul tisular din membrana timpanică sunt prezentați în tabelul I.

Rezultatele noastre la loturile studiate arată:

- pentru MDA (nmol/ml)
 - o valori mai mici, intens semnificativ ($p < 0,001$), la lotul I față de lotul II;
 - o valori mai mici, intens semnificativ ($p < 0,001$), la loturile III și IV față de lotul I și la loturile III și IV față de lotul II;
 - o diferențe nesemnificative între loturile III – IV;
- pentru PC (nmol/ml)
 - o valori mai mari, intens semnificativ ($p < 0,001$), la loturile III și IV față de loturile I și II;
 - o diferențe nesemnificative între loturile I – II și III – IV;
- pentru DH (% inhibiție)
 - o valori mai mari, intens semnificativ ($p < 0,001$), la loturile I și II față de lotul IV;
 - o valori semnificativ mai mari ($p < 0,05$), la loturile I și II față de lotul III;
 - o diferențe nesemnificative între loturile I – II și III – IV;

Tabel I

Indicatorii balanței oxidanți/antioxidanți la loturile studiate (MDA - nmol/ml; PC - nmol/ml; DH - % inhibiție; SH - μmol/ml).

Omogenat de țesut	MDA				PC			
	Lot I - M	Lot II	Lot III	Lot IV	Lot I - M	Lot II	Lot III	Lot IV
Valoarea medie	0.396	0.736	0.135	0.097	1.781	1.788	3.982	3.611
Eroarea standard	0.03654	0.03698	0.02463	0.01112	0.15087	0.18845	0.19251	0.24696
Deviația standard	0.10336	0.10460	0.07788	0.03515	0.42673	0.53302	0.60877	0.78096
Intervalul	0.300	0.310	0.195	0.102	1.050	1.500	1.870	2.770
Minima	0.270	0.590	0.065	0.054	1.400	1.200	2.970	2.160
Maxima	0.570	0.900	0.260	0.156	2.450	2.700	4.840	4.930
Număr observații	8	8	10	10	8	8	10	10
Interval de confidență (95%)	0.08641	0.08745	0.05571	0.02515	0.35675	0.44561	0.43548	0.55867

Omogenat de țesut	DH				SH			
	Lot I - M	Lot II	Lot III	Lot IV	Lot I - M	Lot II	Lot III	Lot IV
Valoarea medie	44.800	40.638	31.200	26.944	0.125	0.114	0.034	0.062
Eroarea standard	2.90867	1.51633	2.35778	1.91886	0.00802	0.00460	0.00262	0.00443
Deviația standard	8.22696	4.28884	7.45594	6.06797	0.02268	0.01302	0.00830	0.01402
Intervalul	22.100	12.900	24.700	19.400	0.060	0.040	0.025	0.046
Minima	32.500	34.800	22.100	17.800	0.090	0.100	0.024	0.039
Maxima	54.600	47.700	46.800	37.200	0.150	0.140	0.049	0.085
Număr observații	8	8	10	10	8	8	10	10
Interval de confidență (95%)	6.87791	3.58556	5.33366	4.34076	0.01896	0.01089	0.00594	0.01003

- pentru grupările SH (μmol/ml)
 - o diferențe intens semnificative ($p < 0,001$) între cele 4 loturi;
 - o diferențe nesemnificative între loturile I – II;
 - o diferențe intens semnificative ($p < 0,001$) între loturile I – III, I – IV, II – III, II – IV și III – IV.

b. Corelația dintre indicatorii balanței oxidanți/antioxidanți

În tabelul II sunt prezentați coeficienții de corelație a lui Pearson r dintre MDA, PC, SH și DH pe loturile studiate.

Tabelul II

Coeficienții de corelație Bravais-Pearson între MDA, PC, DH și SH determinate din omogenatul de țesuturi, la loturile studiate.

	MDA-PC	Corelația	MDA-DH	Corelația	MDA-SH	Corelația
Lot I - M	0.1488	*	0.8247	****	0.5333	***
Lot II	-0.1137	*	0.0507	*	-0.2189	*
Lot III	-0.1832	*	0.5696	***	0.6137	***
Lot IV	0.1746	*	-0.0933	*	-0.2709	**
	PC-DH	Corelația	PC-SH	Corelația	DH-SH	Corelația
Lot I - M	0.2822	**	-0.2989	**	0.7205	***
Lot II	0.2008	*	0.7897	****	-0.0131	*
Lot III	-0.1279	*	-0.2856	**	0.4075	**
Lot IV	-0.4830	**	-0.2953	**	0.1755	*

* = Corelație slabă/nulă
 ** = Corelație acceptabilă
 *** = Corelație moderată/bună
 **** = Corelație foarte bună (clasificarea Colton)

În cadrul studiului am constatat:

- pentru lotul I
 - o lipsa unei corelații semnificative între MDA – PC;
 - o o corelație acceptabilă, dar de sens opus între PC – SH;
 - o o corelație acceptabilă și de același sens între PC – DH;

- o o corelație bună și de același sens între MDA – SH și DH – SH;
- o o corelație foarte bună și de același sens între MDA – DH;

- pentru lotul II
 - o lipsa unei corelații semnificative între MDA – PC, MDA – DH, MDA – SH, PC – DH și DH – SH;
 - o o corelație foarte bună și de același sens între PC – SH;
- pentru lotul III
 - o lipsa unei corelații semnificative între MDA – PC și PC – DH;
 - o o corelație acceptabilă și de același sens între DH – SH;
 - o o corelație acceptabilă, dar de sens opus între PC – SH;
 - o o corelație bună și de același sens între MDA – DH și MDA – SH;
- pentru lotul IV
 - o lipsa unei corelații semnificative între MDA – PC, MDA – DH și DH – SH;
 - o o corelație acceptabilă, dar de sens opus între MDA – SH, PC – DH și PC – SH.

Discuții

Vitaminele A și C sunt binecunoscute ca AO neenzimatici.

Vitamina A este o vitamină liposolubilă cu rol în vedere (regenerarea rodopsinei), dezvoltarea oaselor, dezvoltarea țesutului epitelial din tubul digestiv, sistemul respirator, sistemul urogenital, rol în reproducere, stimularea activității organelor hematopoetice, biosinteza mucopolizaharidelor, protector față de enzimele oxidoreductoare.

Vitamina A (retinolul) și carotenoizii (provitaminele A, forma sub care se găsește în fructe și legume) intervin

în apărarea AO.

Vitamina A are rol AO indirect prin modularea nivelului de ceruloplasmină. În cantități mari are rol prooxidant, de amplificare a SO prin modificarea oxidării vitaminei E și/sau a turnoverului ei și prin scăderea activității SOD și GSH-Px.

Vitamina C (acidul ascorbic) este o vitamină hidrosolubilă cu următoarele roluri: biogeneza substanței intercelulare, metabolismul glucidelor, proteinelor, lipidelor, vindecarea rănilor, depunerea Ca în oase și vindecarea fracturilor, crește rezistența capilarelor, crește rezistența la infecții, intervine în procesele celulare de oxidoreducere (rol AO, rol de coenzimă sau co-factor în procesele oxidative). Alte roluri sunt: stimularea sistemului imun, formarea collagenului și stimularea vindecării, acțiune antihistaminică, scăderea nivelului colesterolului.

Vitamina C este prima linie de apărare AO în plasmă, fiind cel mai eficient protector contra peroxidării lipidice plasmatic. Acționează ca un AO direct prin interacțiunea cu agenții oxidanți: $O_2^{\cdot-}$, 1O_2 , $OH^{\cdot}$, hidroperoxizi lipidici, protejează LDL-colesterolul contra oxidării, înlătură HOCl format de MPO leucocitare (Tache, 2006). Acțiunea AO indirectă se manifestă prin menținerea compușilor SH, inclusiv glutationul (GSH) în formă redusă, regenerarea vitaminei E, conversia acidului folic la forme de coenzimă, menține ionii metalici din grupările prostetice în forma redusă; protejează vitamina A și E de oxidare. În concentrații mari și în prezența metalelor de tranziție are efect prooxidant, efect manifest și în concentrații scăzute. În concentrații mai mari are acțiune AO. Suplimentele de vitamina C reduc SO cu 13%.

În literatură există relativ puține studii asupra administrării vitaminei A și C în tratamentul otitelor.

O serie de autori au urmărit efectele aplicării locale de antioxidanți (vitamina E în special, N-acetil cisteina, seleniu, vitamina C, L-carnitina) pe suprafețe miringotomizate de la șobolani și au arătat că tratamentul cu antioxidanți inhibă sau scade miringoscleroza (Mattsson ș.c., 1997; Spratley ș.c., 2001; Özcan ș.c., 2002; Aladag ș.c., 2007; Selcuk ș.c., 2008).

Rezultatele noastre nu sunt în acord cu datele din literatură privind efectele aplicării topice de antioxidanți vitaminici la șobolani miringotomizați. În dozele utilizate de noi, modificarea SO are loc încă din primele 48 ore pe seama scăderii MDA și creșterii PC, simultan cu consumul de antioxidanți, ceea ce nu pledează pentru efectul antioxidant al vitaminelor A și C în tratamentul otitelor posttraumatice.

Concluzii

1. Miringotomia determină creșteri semnificative ale MDA, fără modificări semnificative ale PC, DH și grupărilor SH față de martori.

2. Miringotomia și aplicarea topică de vitamina A determină scăderi semnificative ale MDA, DH și grupărilor SH și creșteri semnificative ale PC față de lotul martor și față de lotul miringotomizat.

3. Miringotomia și aplicarea topică de vitamina C determină scăderi semnificative ale MDA, DH și grupărilor SH și creșteri semnificative ale PC față de lotul martor și lotul miringotomizat.

4. Miringotomia și aplicarea topică de vitamina A și C determină modificări ale balanței O/AO cu scăderea MDA, simultan cu scăderea apărării antioxidative.

5. Aplicarea topică unică de vitamina A și de vitamina C nu este eficientă în prevenirea stresului oxidativ și în tratamentul otitelor posttraumatice.

Bibliografie

- Aladag I, Guven M, Eyibilen A et al - Efficacy of vitamin A in experimentally induced acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71(4):623-628.
- Conti M, Morand PC, Levillain P et al - Improved Fluorometric Determination of Malonaldehyde. *Clin. Chem.* 1991; 37(7):1273-1275.
- Hu ML - *Methods in Enzymology*, 1994; 233, 380-384.
- Janaszewska A, Bartosz G - Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. *Scand. J. Clin. Invest.* 2002; 62:231-236.
- Mattsson C, Marklund SL, Hellström S - Application of oxygen free radical scavengers to diminish the occurrence of myringosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997; 106(6):513-518.
- Özcan C, Görür K, Cinel L et al - The inhibitory effect of topical N-acetylcysteine application on myringosclerosis in perforated rat tympanic membrane. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002; 63(3):179-184.
- Polat S, Öztürk O, Uneri C et al - Determination of reactive oxygen species in myringotomized tympanic membranes: effect of vitamin E treatment. *Laryngoscope.* 2004; 114(4):720-725.
- Reznick AZ, Packer L - Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol.* 1994; 233:347-357.
- Selcuk A, Akdogan O, Ozcan I et al - Topical application of calcium channel blockers to reduce the progression of experimentally induced myringosclerosis and tympanosclerosis. *Laryngoscope.* 2008; 118(4):697-705.
- Spratley JE, Hellström SO, Mattsson CK et al - Topical ascorbic acid reduces myringosclerosis in perforated tympanic membranes. A study in the rat. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001; 110(6):585-591.
- Tache S - Oxidanții și antioxidanții; Cap 1 în Mureșan A (sub red.) Stresul oxidativ în procese fiziologice și patologice, Ed. Tedesco, Cluj-Napoca 2006, 1-27.

EFECTELE HEMODIALIZEI ASUPRA PERFUZIEI MIOCARDICE ȘI ACTIVITĂȚII ELECTRICE CARDIACE

FELIX CIOVICESCU, LAURENȚIU STOICESCU, CAIUS DUNCEA,
DAN RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, SORIN CRIȘAN

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

Rezumat

Cardiopia ischemică și tulburările de ritm cardiac sunt frecvent întâlnite la bolnavii cu insuficiență renală terminală, iar dializa reprezintă cadrul specific în care ischemia miocardică și aritmiile se pot valida, accentua și influența reciproc. În acest sens, autorii au analizat un lot de studiu format din 42 bolnavi cu insuficiență renală cronică, aflați în tratament cu hemodializă cronică. Pacienții au fost evaluați prin electrocardiografie în repaus efectuată extradialitic, examen Holter EKG pe parcursul ședinței de dializă și ecocardiografie transtoracică, predialitic. Obiectivele cercetării au fost surprinderea modificărilor ischemice de fond, comparativ cu variabilitatea ischemică intradialitic, înregistrarea tulburărilor de ritm intradialitic, precum și evidențierea disfuncției ventriculare stângi și drepte, în corelație cu aritmiile. Autorii au constatat prevalența redusă (16,7%) a variabilității ischemice intradialitic, comparativ cu modificările ischemice bazale (45,2%), rezultatele sugerând că actul hemodializei nu favorizează apariția ischemiei miocardice și nu accentuează ischemia preexistentă. Pe de altă parte, ischemia variabilă a fost însoțită de tulburări de ritm la toți pacienții, în special de aritmia extrasistolice (100%). Tulburările de ritm cardiac asociate dializei au avut o rată înaltă de apariție (97,6%), fiind corelate cu prezența disfuncției miocardice și mai puțin cu tipul acesteia.

Cuvinte cheie: ischemie miocardică, variabilitate ischemică, tulburări de ritm cardiac, insuficiență renală cronică, hemodializă.

HAEMODIALYSIS EFFECTS ON MYOCARDIAL PERFUSION AND ON HEART ELECTRIC ACTIVITY

Abstract

Ischaemic heart disease and heart rhythm disturbances are common in patients with chronic renal insufficiency. Renal replacement therapy is the specific field where both myocardial ischaemia and arrhythmias may occur, enhance and influence each other. Regarding that, authors studied 42 patients who had chronic renal insufficiency, on maintenance haemodialysis. Patients have been assessed by extradialytic rest electrocardiography, intradialytic Holter EKG examination and transthoracic echocardiography before dialysis. The goals of the research were recording background ischaemia versus intradialytic ischaemic variability, intradialytic heart rhythm disturbances, as well as impaired left and right ventricle function associated with arrhythmias. Authors found a low prevalence (16,7%) of intradialytic ischaemic variability vs background ischaemia (45,2%), suggesting that haemodialysis does not lead to myocardial ischaemia and does not increase previous ischaemia. On the other hand, variable ischaemia was associated to heart rhythm disturbances in all patients, especially premature heart beats (100%). Dialysis-related heart rhythm disturbances had a high-rate frequency (97,6%), in correlation with the presence of impaired myocardial function and not with the sort of it.

Keywords: myocardial ischaemia, ischaemic variability, heart rhythm disturbances, chronic renal insufficiency, haemodialysis.

Introducere

Cardiomiopatia (CMP) uremică reprezintă o entitate nosologică specifică insuficienței renale cronice (IRC) în stadiul terminal, a cărei manifestare clinică, evoluție și prognostic depind de o serie de factori etiopatogenetici, între care un loc important îl ocupă hemodializa. Deși reprezintă o modalitate indispensabilă de tratament al IRC avansate, există dovezi că hemodializa *per se* poate contribui la creșterea riscului cardiovascular al pacienților dializați [1,2,3]. Actul hemodializei (HD) induce scăderea semnificativă a perfuziei miocardice și se asociază cu creșterea riscului de moarte subită de cauză cardiacă [4].

Factorii care influențează aportul și cererea de oxigen miocardic la dializați, cu apariția cardiopatiei ischemice și a insuficienței cardiace congestive (ICC), sunt următorii:

- supraîncărcarea de volum și de presiune: creșterea presiunii telediastolice în ventriculul stâng (VS) produce scăderea perfuziei coronariene și, consecutiv, scăderea aportului de oxigen în miocard;
- hipertrofia ventriculară stângă (HVS): crește cererea de oxigen și, în același timp, scade rezerva de flux coronarian;
- tahicardia (intradialitică, prin șunt arterio-venos sau datorită anemiei): scade durata diastolei și, respectiv, perfuzia coronariană;
- hipotensiunea din timpul hemodializei: reduce suplimentar oxigenarea miocardului;
- actul HD se poate asocia cu hipoxemie, dezechilibre electrolitice și metabolice, creșterea nivelului catecolaminelor. Aceste tulburări induc fie creșterea necesarului, fie scăderea aportului de oxigen la nivel miocardic [5].

S-a demonstrat că HD produce instabilitate hemodinamică, ischemie miocardică acută repetitivă și apariția tulburărilor de cinetică regională a pereților VS, manifestări corelate cu reducerea perfuziei sanguine în aceleași zone din miocard [6]. O serie de studii au evidențiat ischemia miocardică subclinică intradialitic, prin tehnici electrocardiografice (EKG), radioizotopice și ecocardiografice [7].

Tulburările de ritm sunt frecvente la dializați [8]. La bolnavii cu IRC, aritmiile sunt favorizate de diselectroliemii, anemie, hipoxemie, hipo- sau hipertensiunea arterială. În plus, fibroza interstițială miocardică, caracteristică pentru CMP uremică, predispune la instabilitate electrică și la moarte subită cardiacă [9].

Există numeroase dovezi referitoare la efectul proaritmogen al dializei. Multipli factori contribuie la apariția tulburărilor de ritm intradialitic, unul dintre mecanisme fiind creșterea intervalului QT pe EKG. Cardiopatiile organice preexistente joacă un rol primordial,

pe când alți factori (variațiile hidro-electrolitice, acido-bazice și hemodinamice, ischemia din timpul dializei etc.) acționează ca *triggeri* în producerea aritmiilor, intradialitic [7,10].

Ipoteza de lucru

Deși reprezintă un mijloc esențial de tratament al IRC terminale, hemodializa poate să interfereze cu riscul cardiovascular, la bolnavii dializați cronic.

Studiul de față evaluează modul în care actul hemodializei influențează câteva aspecte funcționale cardiovasculare ale perfuziei miocardice și activității electrice cardiace.

Obiectivele cercetării

1. Evidențierea modificărilor ischemice electrocardiografice în afara dializei, comparativ cu variabilitatea ischemică intradialitic.
2. Evidențierea tulburărilor de ritm survenite în timpul ședinței de hemodializă.
3. Evidențierea disfuncției miocardice predialitic, în corelație cu aritmiile din timpul dializei.

Material și metodă

Lotul de studiu a fost constituit din 42 bolnavi (19 bărbați – 45,2% și 23 femei – 54,8%) cu IRC în stadiul terminal, pentru care urmau tratament cu hemodializă cronică, în secția de dializă a Spitalului Clinic Municipal, Cluj-Napoca. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 18 și 84 ani, în medie 54,94 ani.

Durata tratamentului cu hemodializă cronică s-a situat în intervalul 1-183 luni, cu o medie de 55,28 luni. Regimul de hemodializă a fost de 2-3 ședințe săptămânal, cu o durată a ședințelor cuprinsă între 4 și 5 ore. Electrocardiograma s-a efectuat la toți pacienții în condiții de repaus (electrocardiografe Hippocrat 1000 și BTL-08 LT, 2005). Au fost considerate modificări ischemice următoarele aspecte:

- ischemia subepicardică: undele T negative, simetrice, ascuțite;
- ischemia subendocardică: undele T pozitive, înalte, simetrice, ascuțite;
- leziunea subendocardică: subdenivelarea segmentului ST peste 1 mm în derivațiile standard și peste 2 mm în derivațiile precordiale;
- leziunea subepicardică: supradenivelarea segmentului ST peste 1 mm în derivațiile standard și peste 2 mm în derivațiile precordiale.

Momentul de bază al studiului, pentru fiecare pacient în parte, a fost constituit de o ședință de HD, în raport cu care s-au efectuat următoarele determinări:

1. Examenul Holter EKG: s-a efectuat pe durata desfășurării ședinței de HD, folosind un aparat Holter EKG Schiller MT-101, UE, 2005. S-au înregistrat tulburările de ritm intradialitice, precum și variabilitatea segmentului

Articol intrat la redacție în data de: 08.01.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 29.03.2009

Acceptat în data de: 13.04.2009

Adresa pentru corespondență: felix_ciovicescu@yahoo.com

ST, în același interval de timp. A fost considerată ischemie variabilă subdenivelarea sau supradenivelarea **suplimentară** a segmentului ST, față de traseul EKG de referință, cu peste 0,5 mm. Tahicardia sinusală (TS) a fost considerată ritmul sinusal cu frecvența cuprinsă între 85 și 150/min.

2. Ecocardiografia transtoracică 2D, în modul M și Doppler a fost efectuată cu un ecograf Aloka SSD 4000, anul fabricației 2002, folosind transductorul de 3,5 MHz. Evaluarea imagistică s-a realizat înainte de ședința de HD. Au fost înregistrați următorii parametri ecocardiografici:

- fracția de scurtare (FS) și fracția de ejeție (FE) a VS, pentru aprecierea funcției sistolice a VS. Disfuncția sistolică a VS a fost definită ca scăderea FSVS sub 25% și a FEVS sub 50%;

- viteza undelor E (fluxul Doppler transmitral sau transtricuspidian, corespunzător umplerii ventriculare rapide) și A (fluxul Doppler transmitral sau transtricuspidian, corespunzător umplerii ventriculare tardive, datorită contracției atriale), respectiv raportul E/A mitral și tricuspidian, pentru aprecierea funcției diastolice a VS și ventriculului drept (VD). Disfuncția diastolică a VS și VD a fost definită ca una dintre următoarele situații:

- E/A mitral, respectiv tricuspidian ≤ 1 ;
- E/A mitral, respectiv tricuspidian > 1 , cu timp de decelerație < 150 ms.

Valorile normale ale parametrilor ecocardiografici studiați sunt redată în tabelul I.

Tabel. I. Valorile normale ale parametrilor ecocardiografici.

Nr. crt.	Parametrul ecocardiografic	Valoarea normală
1.	FSVS	peste 25%
2.	FEVS	peste 50%
3.	E mitral	60 – 130 cm/sec
4.	A mitral	20 – 70 cm/sec
5.	E tricuspidian	30 – 70 cm/sec
6.	A tricuspidian	10 – 40 cm/sec
7.	E/A	peste 1, cu timp de decelerație > 150 ms

Am prelucrat statistic datele, folosind programul SPSS. Pentru compararea datelor am folosit testul neparametric Wilcoxon pentru două eșantioane perechi. Rezultatele variației au fost considerate semnificative statistic la un $p < 0,05$.

I. Modificările ischemice EKG și corelația lor cu aritmiile evidențiate intradialitic

Rezultate

a) La analiza EKG de repaus extradialitic, modificările ischemice au fost întâlnite la 19 (45,2%) din 42 pacienți studiați.

b) La examenul Holter EKG, efectuat în cursul dializei la 42 bolnavi, 7 (16,7%) dintre ei au prezentat

variabilitate ischemică.

Toți cei 7 bolnavi (16,7%) cu variabilitate ischemică în timpul dializei au avut modificări ischemice și pe traseele EKG efectuate extradialitic. Ceilalți 12 bolnavi (28,5%) cu ischemie în afara dializei au păstrat modificările EKG, și nu au avut variabilitate ischemică intradialitic, aspect semnificativ statistic ($z = -3,464$; $p < 0,005$). Niciunul dintre cei 23 pacienți (54,8%) fără modificări ischemice EKG extradialitic nu a prezentat ischemie variabilă în timpul dializei (Figura 1).

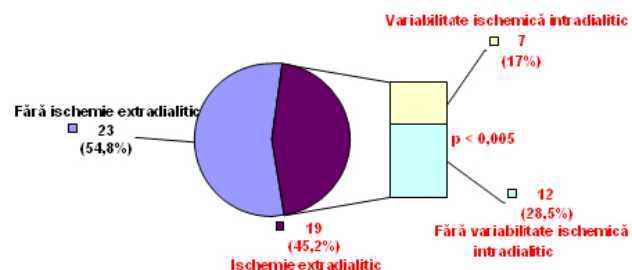


Fig. 1. Prevalența variabilității ischemice EKG intradialitic, în raport cu prezența ischemiei evidențiată EKG extradialitic.

c) Prevalența tulburărilor de ritm la bolnavii cu variabilitate ST intradialitic a fost următoarea:

- toți cei 7 bolnavi (100%) cu variabilitatea intradialitică a segmentului ST au avut tulburări de ritm (TR);
- extrasistolele ventriculare (EsV), ca și cele supraventriculare (EsSV), au fost prezente la 100% din cazurile cu ischemie variabilă intradialitic;
- tahicardia sinusală (TS) s-a întâlnit la 6 pacienți (85,7%);
- tahicardia paroxistică supraventriculară (TPSV) și ventriculară (TV) au fost observate, fiecare, la câte un pacient (14,3%);

d) Frecvența de apariție a ischemiei variabile intradialitic la bolnavii cu tahiaritmii evidențiate intradialitic:

Tulburările de ritm cu frecvență cardiacă crescută intradialitic (TS, TPSV, TV, fibrilația atrială – FiA) au fost constatate la 37 pacienți. TS a fost cea mai des întâlnită (Tabelul 2), frecvența cardiacă fiind cuprinsă între 87/min. și 147/min (în medie 108/min). Dintre bolnavii cu tahiaritmii intradialitice, doar 6 (16,2%) au avut variabilitate ischemică în timpul dializei.

Discuții

Modificările ischemice pe EKG efectuate extradialitic au fost relativ frecvente (45,2%), dar variabilitatea ischemică a fost întâlnită într-o proporție mai mică, de 16,7%.

Variabilitatea ischemică intradialitic a apărut doar la unii dintre bolnavii care au avut, și în afara dializei,

modificări ischemice pe EKG. Majoritatea pacienților cu ischemie EKG extradiagnostic (28,5%) nu au avut ischemie variabilă intradiagnostic, aspect semnificativ statistic ($z = -3,464$; $p < 0,005$). Bolnavii fără ischemie extradiagnostic au rămas, și intradiagnostic, fără modificări ischemice evidențiable pe EKG.

În contrast cu datele cunoscute privind riscul ischemic crescut intradiagnostic [4,6,7], rezultatele noastre sugerează că actul hemodializei nu favorizează apariția ischemiei miocardice și nu accentuează ischemia preexistentă. Explicația ar putea fi legată de regimul de dializă și de ultrafiltrarea judicioasă, care minimizează tulburările hemodinamice intradiagnostice, de controlul optim al HTA, debitului de șunt a.v., anemiei, dezechilibrelor electrolitice și metabolice, toți acești factori fiind implicați în validarea sau nu a ischemiei miocardice la dializați [1,5,12]. Scăderea perfuziei miocardice din timpul dializei nu este doar consecința hipovolemiei, ci și a altor factori acuți peri- și intradiagnostici [4,10].

Toți bolnavii cu ischemie suplimentară intradiagnostic au prezentat și tulburări de ritm intradiagnostic, în special extrasistole ventriculare (100%), supraventriculare (100%) și tahicardie sinusală (85,7%). Acest fapt confirmă contribuția ischemiei la geneza aritmiilor la dializați, concordant cu datele din literatură [5,8].

Tahiaritmiile intradiagnostice (incluzând TS, TPSV, TV, FiA) au fost frecvent întâlnite (88,1%). Se știe că tahicardia semnificativă și persistentă, în special în prezența leziunilor aterosclerotice coronariene preexistente, contribuie la validarea ischemiei, consecutiv scurtării diastolei. Totuși, ischemia variabilă intradiagnostic a apărut doar la 16,2% din cazuri, în opoziție cu faptul cunoscut că, tahicardia intradiagnostică scade perfuzia miocardică [5,11]. La pacienții studiați, tahicardia intradiagnostică a fost reprezentată în special de tahicardia sinusală, care a atins frecvențe cardiace doar ușor și moderat crescute. Astfel, se poate explica frecvența relativ redusă a ischemiei variabile intradiagnostic, la bolnavii care au avut tahiaritmii pe parcursul sesiunilor de dializă.

Concluzii

1. EKG efectuată extradiagnostic, la pacienții dializați, arată modificări ischemice frecvente.

2. În cursul hemodializei s-au întâlnit episoade de variabilitate ischemică, la bolnavii care au avut modificări ischemice EKG și în afara dializei.

3. Ischemia variabilă intradiagnostic se asociază frecvent cu tulburări de ritm, în special cu aritmia extrasistolică.

4. Frecvența cardiacă ușor și moderat crescută intradiagnostic nu influențează semnificativ apariția ischemiei intradiagnostic.

II. Tulburările de ritm evidențiate intradiagnostic și raportul lor cu statusul funcțional miocardic prediagnostic

Rezultate

a) La analiza Holter EKG efectuată pe parcursul unei sesiuni de hemodializă, la 42 pacienți, am obținut următoarele rezultate (Tabelul II):

Tabel II. Prevalența și tipul tulburărilor de ritm evidențiate intradiagnostic.

Rezultatul analizei Holter EKG intradiagnostic	Numărul pacienților	Prevalența
Ritm sinusal	42	100%
Tahicardie sinusală	35	83,3%
Fibrilație atrială	3	7,1%
Extrasistole ventriculare izolate	17	40,5%
Extrasistole ventriculare sistematizate	14	33,3%
Total extrasistole ventriculare	31	73,8%
Extrasistole supraventriculare izolate	22	52,4%
Extrasistole supraventriculare sistematizate, salve	12	28,6%
Total extrasistole supraventriculare	34	81%
Tahicardie paroxistică supraventriculară	2	4,8%
Tahicardie ventriculară nesustenută	2	4,8%
Tahicardie ventriculară susținută	0	0
Total tahicardie ventriculară	2	4,8%
Total tulburări de ritm	41	97,6%

b) În raport cu statusul funcțional miocardic prediagnostic, prevalența și tipul tulburărilor de ritm intradiagnostic au fost următoarele (Tabelul III):

Tabel III. Prevalența și tipul tulburărilor de ritm în funcție de statusul funcțional miocardic prediagnostic.

Statusul funcțional cardiac prediagnostic	Nr. bolnavi	TS	FiA	TPSV	TV	ExV	ExSV	TR (total)
		Nr. și % bolnavi	Nr. și % bolnavi	Nr. și % bolnavi	Nr. și % bolnavi	Nr. și % bolnavi	Nr. și % bolnavi	Nr. și % bolnavi
Disfuncție sistolică izolată VS	2	2 (100%)	0	0	0	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
Disfuncție diastolică izolată VS	21	17 (81%)	1 (4,8%)	2 (9,5%)	1 (4,8%)	16 (76,2%)	19 (90,5%)	21 (100%)
Disfuncție mixtă sistolo-diastolică VS	18	15 (83,3%)	2 (11,1%)	0	0	13 (72,2%)	13 (72,2%)	17 (94,4%)
Disfuncție diastolică VD	29	24 (82,8%)	2 (6,9%)	0	2 (6,9%)	22 (75,9%)	24 (82,8%)	28 (96,6%)

Discuții

Intradialitic, tulburările de ritm au avut o rată înaltă de apariție (97,6%), majoritatea fiind reprezentate de tahicardia sinusală (83,3%), extrasistolele supraventriculare (81%) și cele ventriculare (73,8%). Se confirmă, astfel, faptul că aritmiile legate de actul dializei reprezintă un element important al suferinței cardiace, la această categorie de bolnavi [2,9]. În consecință, se impune monitorizarea atentă a acestora, în timpul ședințelor de hemodializă.

În cazul afectării funcționale miocardice, documentată predialitic, tulburările de ritm intradialitic au avut o rată înaltă de apariție, de până la 100%. Acest fapt este în concordanță cu rezultatele altor studii care au arătat că, aritmiile din timpul dializei sunt mai frecvente la pacienții care prezintă tulburări de cinetică parietală regională, intradialitic [8]. Majoritatea TR au fost reprezentate de TS, ExSV și ExV. Nu s-au constatat diferențe semnificative statistice ale prevalenței TR, legate de tipul disfuncției miocardice a VS sau VD.

Concluzii

1. Tulburările de ritm intradialitic au o frecvență înaltă de apariție.

2. Disfuncția miocardică la dializați, indiferent de tipul ei, se asociază cu frecvența crescută a tulburărilor de ritm intradialitic.

3. Cele mai frecvente tulburări de ritm intradialitic sunt reprezentate de tahicardia sinusală și de aritmia extrasistolică.

Limitele studiului

- urmărirea aspectelor prezentate s-a făcut în legătură cu o singură ședință de hemodializă, pentru fiecare pacient existând posibilitatea comportamentului diferit în cadrul altor ședințe;

- dimensiunea redusă a sublotului de bolnavi cu disfuncție sistolică izolată a VS.

Bibliografie

1. Kunz K., Dimitrov Y., Muller S., Chantrel F., Hannedouche T.: Uraemic cardiomyopathy, *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13, Suppl 4, 39-43.
2. Tesar V.: Cardiovascular complications in patients with chronic renal insufficiency and chronic kidney failure, *Vnitr Lek*, 2003 May, 49(5), 383-387.
3. Eckardt K.U.: Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy, *Nephrol Dial Transplant*, 1999 May, 14(5), 1317-1323.
4. Dasselaaar J.J., Slart R.H., Knip M. et al: **Haemodialysis** is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion, *Nephrol Dial Transplant*, 2009 Feb, 24(2), 604-610.
5. Leier C., Boudoulas H.: Renal disorders and heart disease, in: Braunwald E., „Heart Disease”, 5th Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 2000, 1923-1936.
6. McIntyre C.W., Burton J.O., Selby N.M. et al: **Hemodialysis-induced cardiac dysfunction** is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008 Jan, 3(1), 19-26.
7. Selby N.M., McIntyre C.W.: **The acute cardiac effects of dialysis**, *Semin Dial*, 2007 May-Jun, 20(3), 220-228.
8. Burton J.O., Korsheed S., Grundy B.J., McIntyre C.W.: Hemodialysis-induced left ventricular dysfunction is associated with an increase in ventricular arrhythmias, *Ren Fail*, 2008, 30(7), 701-709.
9. Leier C.V., Boudoulas H.: **Cardiorenal Disorders and Diseases**, Armonk, N.Z., Futura Publishing Co., 1992.
10. Kramer W., Wizemann V., Mandelbaum A.: Cardiovascular problems in uraemic patients, in: Cameron S, Davidson A, Grünfeld JP, „Oxford Textbook of Clinical Nephrology”, vol. II-III, Oxford University Press, New York, 1992, 1264-1275.
11. Ritz E., Rambašek M., Mall G., Ruffmann K., Mandelbaum A.: Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to cardiovascular instability on dialysis, *Nephrol Dial Transplant* 1990, 5 (Suppl 1), 93-97.
12. Bommer J.: Medical complications of the long-term dialysis patient, in: Cameron S, Davidson A, Grünfeld JP, „Oxford Textbook of Clinical Nephrology”, vol. II-III, Oxford University Press, New York, 1992, 1438-1441.

GRADUL DEPRESIEI SE CORELEAZĂ CU EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

ANCA FĂRCAȘ, NOUR OLINIC

Clinica Medicală I, Cluj Napoca

Rezumat

Reacțiile psihice de adaptare la boală pot avea un rol important în evoluția pacienților cu insuficiență cardiacă. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua modul în care depresia influențează calitatea vieții și evoluția pacienților cu insuficiență cardiacă cronică agravată, în raport cu evoluția insuficienței cardiace sub tratament.

Material și metodă. Au fost examinați 150 de pacienți (p) internați pentru insuficiență cardiacă cronică congestivă agravată. Comportarea clasei funcționale NYHA, a fracției de ejeție (FE) determinată ecografic, a testului de mers timp de 6 minute, a scorului de depresie și a scorului de calitate a vieții, la internare, la externare, la trei, șase și douăsprezece luni de la externare, au fost analizate, atât individual, cât și comparativ între pacienții cu grade diferite de depresie.

Rezultate. Cei 150 p, la internare au avut o FE de $30,8 \pm 9,2$. La 6 luni, aceasta a crescut în medie cu 5 %, nesemnificativ statistic ($p = 0,052$). La 12 luni de la externare, la 78,7%, FE a crescut în medie cu 10% ($p < 0,01$). Dintre cei 150 p cu insuficiență cardiacă studiați, 52,6% au fost depresivi, 38% dintre ei având depresii severe sau moderate. Dintre cei 36,7%, care au mai avut cel puțin încă o agravare a insuficienței cardiace, 87,2% au fost diagnosticați cu depresie moderată sau severă. Calitatea vieții pacienților cu insuficiență cardiacă se corelează cu gradul depresiei ($r=0,67$, $p=0,009$) și, deși sub tratament ea se îmbunătățește, această îmbunătățire este semnificativă doar la pacienții nedepresivi și la cei cu depresii ușoare și moderate. Capacitatea de efort se îmbunătățește semnificativ la pacienții cu depresii moderate ($p < 0,01$) și ușoare ($p < 0,001$). Pacienții cu depresii severe, deși sunt în proporție de 73% în clase funcționale NYHA II-III, nu își cresc în mod semnificativ capacitatea de efort sub tratament.

Concluzie. Gradul depresiei influențează în mod negativ procesul de reabilitare a pacienților cu insuficiență cardiacă. Pacienții cu depresii severe prezintă o evoluție nefavorabilă, cu multiple reinternări. De asemenea, acești pacienți prezintă o deteriorare a calității vieții și a capacității de efort, care nu se îmbunătățesc în mod semnificativ prin tratament.

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, depresie, calitatea vieții.

SEVERITY OF DEPRESSION INFLUENCES THE CLINICAL COURSE OF HEART FAILURE PATIENTS

Abstract

Abstract. Psychological adaptative reactions to disease can play a major part in the clinical course of heart failure patients.

Objective. We studied the additional effect of depression on the quality of life and clinical course of patients with acutely decompensated heart failure.

Methods. We studied 150 patients admitted with acutely decompensated heart failure. The New York Heart Association (NYHA) functional class, ejection fraction (EF) assessed by echocardiography, 6-minute walk test (6MWT), depression score and quality of life (QOL) score were assessed at hospital admission, discharge and follow-up visits at 3, 6 and 12 months.

Results. The EF in the 150 patients study group was low (30.8 ± 9.2 %) at admission, with an average increase of 5% ($p=0.052$ – marginally significant) at 6 months and of 10% ($p < 0.01$) at 12 months in 118 pts (78%). Depression was present in 52,6% of the 150 patients; 38% of them had moderate or severe depression. Moderate or severe depression was found in 87,2% of the 55 patients who had at least one decompensation of the heart failure. QOL of heart failure patients correlates negatively with the severity of depression ($r=0.67$, $p=0.009$). Treatment improves QOL in all patients, with statistical significance in all except severe depression patients. Exercise tolerance assessed by 6MWT was significantly improved in patients with moderate ($p < 0.01$) and mild ($p < 0.001$) depression. Treatment didn't significantly improve exercise tolerance in patients with severe depression, although 73% of them were in NYHA II and III functional classes.

Conclusion. Depression severity has a detrimental effect on the rehabilitation of heart failure patients. Patients with heart failure and severe depression have an unfavourable clinical course and multiple hospital admissions. The QOL and exercise tolerance are reduced in these patients and don't increase significantly under treatment.

Keywords: heart failure, depression, quality of life.

Introducere

În insuficiența cardiacă cronică performanța cardiacă scade progresiv, fapt care antrenează reducerea gradată a capacității fizice și, odată cu aceasta, a calității vieții [1,2]. Studiile care au urmărit efectul inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei, betablocantelor, diureticelor, digitalei, administrate în insuficiența cardiacă, au demonstrat că, odată cu remiterea simptomelor, se îmbunătățește și calitatea vieții [3].

O serie de mijloace farmacologice și nefarmacologice folosite în tratamentul insuficienței cardiace determină creșterea supraviețuirii, dar sub spectrul unei boli cronice, ceea ce determină apariția unor reacții psihice de adaptare la boală (anxietate, depresie). **Prima fază**, “de neîncredere” (“disbelief”), este dominată de anxietate, deoarece constatarea apariției bolii este însoțită de frica de moarte. În faza a doua, “de conștientizare”, apare depresia, ca o consecință a evaluării impactului pe care îl are boala asupra vieții pacientului. Depresia se caracterizează printr-o stare de tristețe adâncă, consecință a faptului că bolnavul își vede pierdută o parte a propriei sale vieți, atât personală, cât și socio-profesională.

Rolul depresiei a început să fie studiat de câțiva ani, inițial în relație cu cardiopatia ischemică [4,5], dar mai puțin în relație cu insuficiența cardiacă [3,6,7].

Rezultatele studiilor recente atrag atenția asupra importanței identificării reacțiilor psihice premergătoare sau declanșate de boală; este importantă, de asemenea, precizarea caracterului lor adaptativ sau dezadaptativ. Cuantificarea severității acestor reacții psihice devine o etapă necesară în diagnosticul și tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică.

Obiectivele acestui studiu sunt identificarea prezenței depresiei și cuantificarea ei la un grup de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică congestivă internați în Clinica Medicală I și urmăriți apoi, după externare, prin Ambulatorul de Cardiologie al Clinicii.

Material și metodă

Au fost luați în studiu 150 de pacienți (p) cu insuficiență cardiacă (IC). Aceștia au fost urmăriți timp de cel puțin 12 luni. Toți pacienții au fost supuși anamnezei și examenului obiectiv, pentru a identifica simptomele și semnele de IC, în următoarele momente: la internare, la externare, la o lună și ulterior la 3, la 6 și respectiv la 12 luni. Tuturor pacienților li s-a efectuat ecocardiografie Doppler pentru evaluarea funcției sistolice a ventriculului stâng, precum și testul de mers 6 min, necesar pentru cuantificarea capacității de efort [8].

Pe parcursul internării pacienții au fost supuși unui tratament de recompensare cardiacă cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, betablocante, blocanți ai receptorilor de angiotensină, diuretice, vasodilatatoare, antiaritmice, antibiotice etc.

În momentele menționate, pacienții au fost invitați să completeze “scala de depresie DSM III (Beck)” care evidențiază prezența depresiei și evaluează gradul de severitate al acesteia. Este o scală de autoevaluare de tip inventar, pacientul trebuind să atribuie note de la 0 la 3 fiecăreia din cele 21 de afirmații (itemi) ale scalei. Un scor final între 0 și 9 indică o persoană nedeprimată, iar între 10 și 18 caracterizează o depresie ușoară; scorul de 19 - 29 indică o depresie moderată, în vreme ce scorul de 30 - 63 indică depresie severă [9].

Date privind calitatea vieții acestor pacienți au fost culese cu ajutorul Chestionarului Minnesota [10]. Acesta cuprinde 21 de întrebări, ce evaluează aspecte ale vieții pacientului influențate de existența bolii cardiace.

Răspunsurile sunt nuanțate pe o scară de la 0 - “nu m-au influențat”, pînă la 5 - “m-au influențat foarte mult”.

Comportarea clasei funcționale NYHA, a fracției de ejeție (FE), a testului de mers 6 minute, a scorului de depresie și a scorului de calitate a vieții, la internarea în spital, la externare, la trei, șase și douăsprezece luni de la externare, au fost analizate atât individual, cât și comparativ, cu ajutorul testului t (medii=abatere standard), testului χ^2 (procente) și al coeficientului de corelație Pearson. Toate analizele au fost efectuate cu SPSS software 13. Valoarea $p < 0,05$ a fost definită ca având semnificație statistică.

Rezultate

Dintre cei 150 p, 88 (58,6%) erau în clasa funcțională NYHA IV, iar 62 (41,4%) în clasa funcțională NYHA III. La externare, la toți pacienții, clasa NYHA s-a redus cu câte o clasă. Acest rezultat s-a păstrat la șase luni de la externare doar la 95 p (63,3%); 55 p (36,7%) au mai avut, în această perioadă, cel puțin încă o **agravare a insuficienței cardiace** (fig 1).



Fig. 1. Evoluția pacienților pe parcursul primelor 6 luni de la externare.

Cei 150 p, la internare au avut o FE de $30,8 \pm 9,2$. La 6 luni, aceasta a crescut în medie cu 5 % ($32,3 \pm 9,6$), valoare aflată la limita semnificației statistice ($p=0,052$). La 12 luni de la externare, la 118 p (78,7%), FE a crescut în medie cu 10% ($35,5 \pm 9,4$, $p < 0,01$) (fig 2).

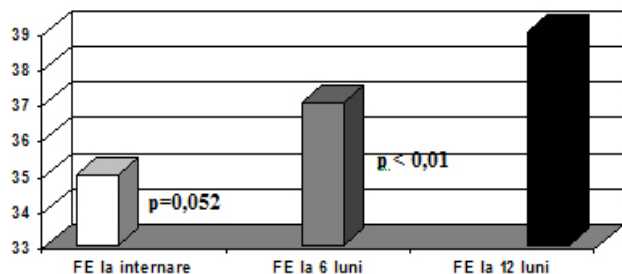


Fig. 2. Îmbunătățirea funcției sistolice pe parcursul tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică congestivă.

La internare, din cei 150 p, mai mult de jumătate (79p – reprezentând 52,6%) au fost diagnosticați, cu ajutorul scalei Beck, cu diverse grade de depresie (fig. 3). Dintre aceștii 79 p, prezentau depresie severă 27p (18%), depresie moderată 30p (20%), iar 22p (14,6%) aveau

depresie ușoară (fig 3).

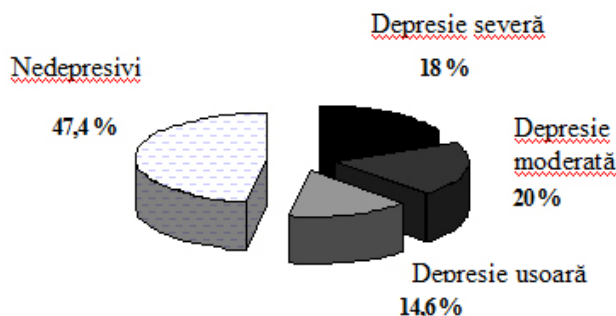


Fig. 3. Nivelul depresiei la pacienții studiați.

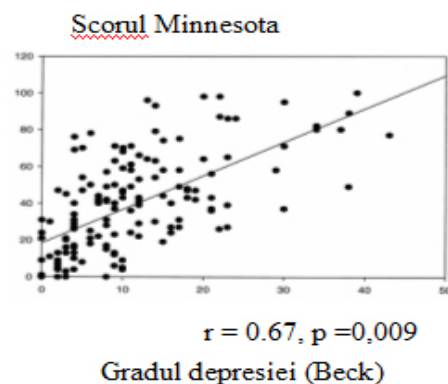


Fig. 4. Relația dintre gradul depresiei și calitatea vieții.

Dintre cei 55 p (36,7%) cu insuficiență cardiacă care mai suferit o decompensare pe parcursul primelor trei luni de urmărire, majoritatea (87,2%) au avut scoruri mari la scala de depresie Beck, ceea ce reprezintă depresie moderată sau severă.

Am constatat că cu cât gradul depresiei este mai mare, cu atât calitatea vieții pacienților cu insuficiență cardiacă este mai mult afectată (fig. 4). Calitatea vieții, pe parcursul a douăsprezece luni, s-a îmbunătățit în mod semnificativ, cu 22% la pacienții nedepresivi ($p=0,001$) cu insuficiență cardiacă cronică și cu 11,5% la cei cu depresii ușoare ($p=0,008$). În timp calitatea vieții pacienților cu depresii moderate s-a îmbunătățit cu 7,8% ($p=0,032$), cea a celor cu depresii severe a crescut cu doar 5%, nesemnificativ statistic ($p=0,078$), rămânând în continuare mai afectată decât la pacienții cu depresii ușoare sau nedepresivi. Pacienții cu depresii severe rămân cu scoruri cu 45% mai mari decât la nedepresivi, iar cei cu depresii moderate cu 30% ($p<0,01$).

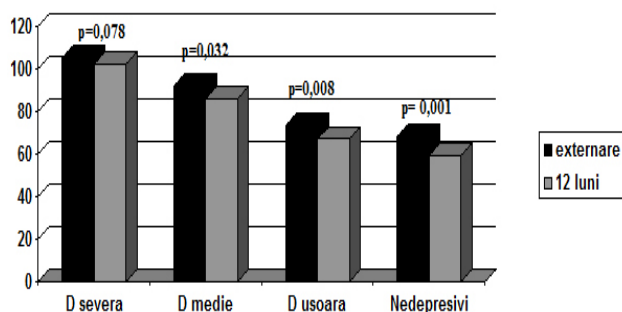


Fig. 5. Influența depresiei asupra calității vieții pacienților cu insuficiență cardiacă.

Pacienții cu depresie severă nu își îmbunătățesc capacitatea de efort, cuantificată prin testul de mers 6 minute (fig 6).

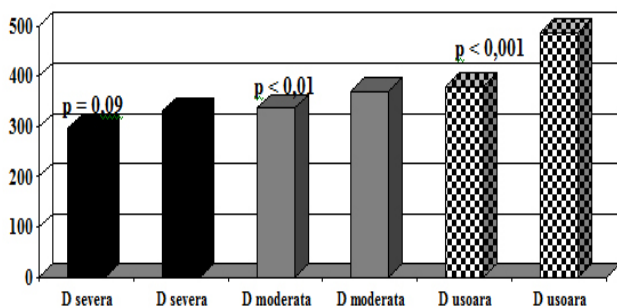


Fig. 6. Influența depresiei asupra capacității de efort.

Capacitatea de efort se îmbunătățește semnificativ doar la pacienții cu depresii moderate (332 ± 60 m vs 371 ± 51 m, $p < 0,01$) și ușoare (380 ± 25 m vs 487 ± 32 m, $p < 0,001$). Pacienții cu depresii severe nu reușesc să-și îmbunătățească capacitatea de efort într-un mod semnificativ statistic (312 ± 40 vs 336 ± 44 , $p = 0,09$).

Discuții

Pacienții studiați erau, la internare, în clasele funcționale NYHA III - IV, care în clasificarea lui Bristow aparțin clasei C (avansată) cu o mortalitate anuală de 15-25%, și cu un număr de 0,75-2 spitalizări/an. Fracția de ejeție a acestor pacienți, la internare, a fost scăzută, cu o medie de $30,8 \pm 9,2$. S-a demonstrat că o scădere a FE este un predictor puternic al mortalității de cauză cardiacă și că pacienții cu fracții de ejeție scăzute tind să se încadreze în clase funcționale NYHA mari [11,12,13,14].

Pe parcursul internării, sub tratament, evoluția pacienților a fost favorabilă, astfel încât, la externare toți pacienții se aflau într-o clasă funcțională NYHA inferioară. În următoarele șase luni 55 p, ceea ce reprezintă 36,7% din cei 150 p, au mai suferit o decompensare, care a necesitat reinternare.

Prevalența depresiei, diagnosticată cu ajutorul

scalei Beck, la pacienții din studiul nostru a fost de 52,6%, în concordanță cu datele din literatură. În diferite studii, prevalența depresiei a variat între 13 și 77%, în funcție de modalitatea de diagnostic (chestionar sau scală) și de caracteristicile populației (clasa NYHA, vârstă, sex, etc.) [15,16].

La internare, dintre cei 79 de pacienți depresivi, 27 p (18%) prezentau depresie severă, 30 p (20%) depresie moderată, iar 22 p (14,6%) aveau depresie ușoară.

Rezultatele unor studii anterioare au sugerat influența nefavorabilă a depresiei asupra evoluției pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. O explicație posibilă ar fi nivele crescute de catecolamine (cu apariția aritmiilor) și citokine proinflamatorii, determinate de prezența depresiei, precum și o stare de hiperagregabilitate plachetară [17]. Așadar, activarea neurohormonală din insuficiența cardiacă, constând în activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, a celui simpatic și secreția de citokine este accentuată de coexistența depresiei [17,18,19].

Dintre pacienții care au avut evoluție nefavorabilă în următoarele șase luni, necesitând reinternare pentru decompensare, 87% au avut depresie moderată sau severă. Comparând acest grup cu cel al pacienților care au evoluat favorabil, nu au existat diferențe în ceea ce privește fracția de ejeție, vârstă sau sex. Această constatare sugerează că gradul depresiei influențează nefavorabil evoluția pacienților cu insuficiență cardiacă.

Rumsfeld și colaboratorii au demonstrat că depresia este un factor de risc independent pentru deteriorarea statusului fizic, funcțional sau social și a calității vieții pacienților cu insuficiență cardiacă cronică congestivă [20].

Calitatea vieții pacienților cu IC cronică observată crește pe parcursul a 12 luni de la externare, sub tratamentul efectuat. Se constată creșteri semnificative cu 22% ($p = 0,001$) a calității vieții pacienților nedepresivi și cu 11,5 % ($p = 0,008$) a celor cu depresii ușoare. Pacienții cu depresii moderate își îmbunătățesc calitatea vieții cu doar 7,8% ($p = 0,032$), dar încă semnificativă statistic, în timp ce îmbunătățirea calității vieții cu 5% a pacienților cu depresii severe este nesemnificativă. Gândurile negative asupra vieții și viitorului, senzația că viața nu merită să fie trăită, specifice depresiei, pot influența perceperea neajunsurilor provocate de boală, astfel încât calitatea vieții pacientului cu insuficiență cardiacă este afectată atât de boală, cât și de prezența/absența depresiei și de gradul acesteia.

În studiul nostru s-a evidențiat o corelație semnificativă între gradul depresiei și scorul chestionarului de calitate a vieții ($r = 0,67$, $p = 0,009$); pacienții cu depresii severe având o alterare severă a calității vieții (scorurile cele mai mari la chestionarul Minnesota). La acești pacienți, clasa NYHA nu s-a corelat cu scorul de la chestionarul de calitate a vieții ($r = 0,24$, $p = 0,08$), unii pacienți cu depresie severă având clasa funcțională NYHA II (24%) sau NYHA III (49%).

Funcționarea fizică, psihică sau socială a pacientului cu insuficiență cardiacă contribuie la propria percepție asupra stării de sănătate sau boală, de aceea depresia este asociată cu un risc crescut de necompliance la tratament și la procesul de reabilitare [21].

Pentru monitorizarea capacității funcționale s-a folosit testul de mers 6 minute, care este o metodă fiabilă de apreciere a capacității de efort a pacienților cu insuficiență cardiacă și este folosit în studiile privind insuficiența cardiacă, atât pentru monitorizarea pacienților, cât și pentru stratificarea riscului [22].

În studiul nostru capacitatea de efort a pacienților cu insuficiență cardiacă, cuantificată cu ajutorul testului de mers 6 minute, s-a îmbunătățit sub tratament. Pe parcursul a 12 luni de la externare, distanța de mers a crescut, în mod semnificativ, de la 332 ± 60 m la 371 ± 51 m ($p < 0,01$) la pacienții cu depresii moderate și de la 380 ± 25 m la 487 ± 32 m ($p < 0,001$) la cei cu depresii ușoare. La pacienții cu depresii severe distanța parcursă în 6 minute a crescut de la 312 ± 40 m la 336 ± 44 m, creștere ce nu a atins pragul semnificației statistice ($p=0,09$). Rezultatele noastre sunt în concordanță cu cele din literatură, și evidențiază tendința pacienților depresivi de a-și subestima abilitățile funcționale [23], deja afectate/diminuate de prezența insuficienței cardiace cronice. O explicație posibilă a acestei subestimări ar putea fi prezența la orice depresiv a sentimentului de oboseală și lipsă de energie, precum și a scăderii interesului față de orice activitate.

Prezența depresiei determină o tendință cvasi-constantă de a percepe evenimentele zilnice în mod negativ, situații în care se activează sistemul nervos simpatic. Nivelele plasmatice crescute de norepinefrină rezultate activează căi patogenetice cunoscute, având drept consecințe persistența și progresiunea modificărilor cardiace și vasculare proprii insuficienței cardiace.

Influența negativă a depresiei asupra automatismului cardiac și funcției endoteliale [23], alături de stimularea eliberării de catecolamine și citokine inflamatorii, reprezintă căile prin care depresia determină evoluția nefavorabilă a insuficienței cardiace. Amploarea deteriorării fizice a pacienților cu insuficiență cardiacă depinde de gradul depresiei.

Sunt necesare studii care să urmărească efectul tratamentului antidepresiv asupra evoluției pacienților cu insuficiență cardiacă cronică, dar în mod cert, oferirea de informații despre boală și consecințele acesteia, precum și despre posibilitățile de corectare a unor neajunsuri provocate de insuficiența cardiacă reduc impactul psihic și social al bolii, precum și gradul depresiei.

Odată cu depistarea sistematică și cuantificarea acestor reacții emoționale dezadaptative, se poate realiza o abordare completă și complexă a bolnavului cu insuficiență cardiacă, cu repercusiuni pozitive în tratamentul, evoluția, prognosticul și calitatea vieții pacienților cu insuficiență cardiacă.

Concluzii

1. Pacienții cu insuficiență cardiacă sunt în proporție de 57,2% depresivi, în diferite grade.

2. Pacienții cu depresie moderată sau severă prezintă deteriorări mai frecvente ale stării fizice, ce necesită spitalizare.

3. Pacienții cu depresii severe nu își îmbunătățesc capacitatea de efort, cuantificată prin testul de mers 6 minute.

4. Sub tratament, pacienții cu insuficiență cardiacă cronică își îmbunătățesc calitatea vieții, atât pe parcursul internării, cât și în următoarele luni după externare, cu excepția celor cu depresie severă.

Bibliografie

1. Hobbs F.D.R., Kenkre J.E. et al: Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life, *Eur Heart J* 2002; 23,1867-1876
2. The quality of life in chronic disease — heart failure is as bad as it gets. *European Heart Journal* (2002) 23, 1806–1808
3. Wei J, Maragatha K, Michael SC, Eric JC, Jude DA, Greg LC et al. Prognostic Value of Anxiety and Depression in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2004; 110: 3452-3456.
4. Lane D, Carroll D, Ring C, Beevers DG, Lip GY. Mortality and quality of life 12 months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety. *Psychosom Med.* 2001; 63: 221–230.
5. Steptoe A, Whitehead DL Depression, stress, and coronary heart disease: the need for more complex models, *Heart* 2005;91:419-420
6. Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gauden LH, Cuffe MS et al. Effect of depression on mortality and morbidity in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1849–1856
7. Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe MS, Christopher EJ, Alexander J, Clary GL et al. Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure, *Circulation* 2004; 110(22): 3452-3456
8. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, et al. Reproducibility of the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 1497–1500.
9. Beck AT, Steer RA, "Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation." *Clinical Psychology Review* 1988; 8: 77-100.
10. Rector TS, Ksa CJ. Patients self-assessment of their congestive heart failure: Content, reliability and validity of a new measure. The Minnesota Living with Heart Failure. *Am Heart J.* 1992; 124: 1017.
11. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation.* 2005; 112(24):3738-44
12. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure: the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:17-23(suppl.)
13. Weeldon NM, MacDonald TM, Flucker CI, et al. Echocardiography in congestive heart failure in the community. *Quart. J. Med.* 1993; 86: 17-23

14. Palmieri V, Dahlöf B, DeQuattro V, et al. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: The PRESERVE Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1625-1632.
15. Parissis JT, Nikolaou M, Farmakis D, Bistola V, Paraskevaidis I A et al. Clinical and prognostic implications of self-rating depression scales and plasma B-type natriuretic peptide in hospitalised patients with chronic heart failure, *Heart* 2008; 94: 585-589.
16. Freedland KE, Rich MW, Skala JA, Carney RM, Dávila-Román VG, Jaffe AS. Prevalence of Depression in Hospitalized Patients With Congestive Heart Failure *Psychosomatic Medicine* 2003, 65:119-128
17. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Why is depression bad for the failing heart? a review of the mechanistic relationship between depression and heart failure. *J Card Fail.* 2004; 10(3): 258-271
18. Perlman LV, Ferguson S, Bergum K, Isenberg EL, Hammarsten JF. Precipitation of congestive heart failure: social and emotional factors. *Ann Intern Med* 1971; 75: 1-7
19. Shabetai R. Depression and Heart Failure *Psychosomatic Medicine* 2002, 64:13-14
20. Williams SA, Kasl SV, Heiat A, Abramson JL, Krumholz HM, Vaccarino V. Depression and risk of heart failure among the elderly: a prospective community-based study. *Psychosom Med* 2002; 64: 6-12.
21. Rumsfeld JS, Havranek ED, Masoudi FA, Peterson ED, Jones P, Tooley J F et al. Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42:1811-1817.
22. Herrmann-Lingen C, Pieske B. Natriuretic peptides or psychometric tests? Prognostic markers in congestive heart failure. *Heart* 2008;94:545-546;
23. Bittner V., Weiner DH, Yusuf . Prediction of mortality and morbidity with 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270:1702-1704
24. Skotzko CE, Krichten C, Zietowski G, Alves L, Freudenberger R, Robinson S et al. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure. *J Card Fail.* 2000; 6(4): 300-320

SINDROAME NEFROTICE LA ADULȚI EXPLORATE PRIN BIOPSIE RENALĂ ÎN JUDEȚUL CLUJ ȘI UNELE JUDEȚE LIMITROFE: SPECTRU ETIOLOGIC, ASPECTE EPIDEMIO- LOGICE

SILVIA SPÂNU¹, INA MARIA KACSO¹, COSTEL SPÂNU¹,
PETRE FLORESCU², ANCA CRISTEA³, CONSTANTIN CRĂCIUN⁴,
MIRELA GHERMAN-CĂPRIORĂ¹

1 Universitatea de Medicină și Farmacie „I.Hațieganu” Cluj-Napoca, Catedra
de Nefrologie

2 Universitatea de Medicină și Farmacie „I.Hațieganu” Cluj-Napoca, Catedra
de Morfopatologie

3 Universitatea de Medicină și Farmacie „I.Hațieganu” Cluj-Napoca, Clinica
Medicală I, Laboratorul de Imunologie

4 Universitatea “Babeș-Bolyai” Cluj-Napoca, Centrul de Microscopie
Electronică

Rezumat

Frecvența entităților cauzatoare de sindrom nefrotic diferă semnificativ în diferite regiuni geografice ale lumii. În România există foarte puține studii care abordează epidemiologia sindromului nefrotic.

Prezentul studiu își propune să analizeze frecvența diferitelor entități cauzatoare de sindrom nefrotic diagnosticate prin biopsie renală și să stabilească incidența acestui sindrom în județul Cluj și unele județe limitrofe.

În perioada iulie 1999 - iunie 2006, 118 pacienți adulți (≥ 18 ani) cu sindrom nefrotic (proteinurie glomerulară $> 3,5g / 24h$) au fost explorați prin biopsie renală în Clinica de Nefrologie Cluj; 55 de pacienți au provenit din județul Cluj și 63 din unele județe limitrofe (Alba, Bistrița-Năsăud, Maramureș și Sălaj).

În 85 de cazuri (72%) au fost diagnosticate glomerulopatii primare, dintre care cele mai frecvente au fost reprezentate de glomerulopatia membranară (27,1%), glomerulopatia cu leziuni minime (24,7%), glomeruloscleroza focală și segmentală (18,8%), glomerulonefrita membranoproliferativă (15,3%) și nefropatia cu IgA (8,2%). În 31 de cazuri (26,3%) s-au diagnosticat glomerulopatii secundare, cel mai frecvent fiind identificate nefrita lupică (25,8%), amiloidoza renală (25,8%), glomerulopatii postinfecțioase (22,6%) și glomerulonefrita crioglobulinemică (16,1%). Incidența medie anuală a sindromului nefrotic necesitând evaluare bioptică în județul Cluj a fost de 13,5 per milion populație adultă (p.m.p.a.), iar în județele limitrofe a variat între 5,05 și 12,08 p.m.p.a.

În concluzie, glomerulopatiile primare reprezintă cauza principală de sindrom nefrotic. O mare varietate de entități au fost diagnosticate în cadrul glomerulopatiilor primare și secundare. Incidența sindroamelor nefrotice care au beneficiat de explorare prin biopsie renală în Cluj și în special în județele limitrofe a fost scăzută comparativ cu studii similare efectuate în țări cu standard socioeconomic ridicat.

Cuvinte cheie: sindrom nefrotic, biopsie renală, etiologie, epidemiologie.

**SPECTRUM OF BIOPSY PROVEN NEPHROPATHIES CAUSING
NEPHROTIC SYNDROME IN ADULTS IN THE COUNTY OF CLUJ AND
SOME OF THE NEIGHBOURED COUNTIES: ETIOLOGY AND EPIDEMIO-
LOGY**

Abstract

The possibility of a cerebral effect of HCV has been investigated by different

methods. In this study we proposed to evaluate the depression degree, the temporal satisfaction with life, the wellness survey and the quality of life comparatively, in patients with HCV infection and chronic renal failure treated by dialysis and renal transplant. We used the following questionnaires: Beck depression inventory (BDI), Perceived Wellness Survey (PWS), Temporal Satisfaction With Life (TSWLS) and Short-form 36 Health Survey (SF-36). Although presented in both groups, the depression was higher in dialysis patients. The wellness survey, as reflects of daily activity, was mild in both groups. Life satisfaction was superior in renal transplant recipients. The quality of life was moderate in both groups, better in renal transplant recipients. In conclusion, HCV infection may affect the cerebral functions in patients with chronic renal failure, especially in those treated by dialysis.

Keywords: HCV infection, dialysis, renal transplant, central nervous system, depression, life quality, satisfaction with life, wellness.

Introducere

Sindromul nefrotic reprezintă modalitatea de manifestare a numeroase glomerulopatii primare și secundare. În numeroase studii efectuate în diverse zone geografice ale lumii [1,2,3], precum și într-un studiu efectuat anterior în Clinica de Nefrologie Cluj [4], sindromul nefrotic a constituit principala indicație de efectuare a biopsiei renale. Biopsia renală este un mijloc de investigație indispensabil în numeroase nefropatii medicale, iar corelarea cu datele clinice și de laborator are implicații diagnostice, prognostice și terapeutice considerabile.

Centralizarea informațiilor obținute prin aplicarea biopsiei renale la nivelul unor registre regionale sau naționale, oferă oportunități remarcabile de cunoaștere a epidemiologiei nefropatiilor care necesită explorare bioptică.

În România există puține studii privind epidemiologia nefropatiilor care necesită explorare bioptică, în principal, ca urmare a deficitului de mijloace tehnice necesare prelucrării și examinării adecvate a fragmentelor bioptice renale.

Prezentul studiu are ca scop analiza retrospectivă a spectrului etiologic și a incidenței acestui sindrom în județul Cluj și unele județe limitrofe; Clinica de Nefrologie Cluj are atribuțiile unui centru regional de specialitate ca urmare a concentrării cazurilor de pe raza județului Cluj și a județelor limitrofe, în absența altui centru de profil în zonă.

Material și metode

În studiu au fost incluși 118 pacienți adulți (≥ 18 ani), cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 ani, care au prezentat sindrom nefrotic și au fost investigați prin biopsie renală în perioada iulie 1999 - iunie 2006 în Clinica de Nefrologie Cluj: 55 dintre ei au provenit din județul Cluj, iar 63 din unele județe limitrofe (Alba, Bistrița-Năsăud, Maramureș și Sălaj). Pentru această zonă geografică sunt îndeplinite

condițiile necesare elaborării unui studiu epidemiologic adecvat [5]: regiunea are o populație stabilă și omogenă (caucazieni), există un singur serviciu de nefrologie (Clinica de Nefrologie Cluj) cu posibilități de explorare bioptică, numărul de locuitori este mai mare de 100 000. Județele Mureș și Bihor nu au fost incluse în studiu, deoarece în Oradea și Târgu-Mureș există servicii de nefrologie în care ocazional se practică biopsii renale.

Sindromul nefrotic a fost definit ca și proteinurie glomerulară $\geq 3,5\text{g} / 24\text{ h}$.

Fragmentele renale au fost obținute prin biopsie renală percutană, utilizându-se reperarea ecografică a rinichiului, ace de biopsie Tru-Cut de 16 sau 18 G și dispozitiv automat de biopsie Bard-Magnum. Toate preparatele au fost examinate în microscopie optică (MO) și imunofluorescență (IF). Microscopia electronică (ME) s-a efectuat în 5 cazuri. La MO s-au folosit secțiuni la parafină, iar preparatele au fost colorate cu hematoxilină-eozină, tricrom Masson și argint-metenamină. Pentru IF s-a practicat congelarea fragmentelor în azot lichid, apoi s-au efectuat secțiunile la criotom; preparatele au fost tratate cu seruri imune standard (anti IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q, lanțuri ușoare κ și λ și fibrinogen) marcate cu isotiocianat de fluoresceină, după care s-au examinat la un microscop cu fluorescență (Zeiss Axiolab). Pentru ME fragmentele au fost fixate în glutaraldehidă 2.7% și apoi în acid osmic 2%, ulterior înglobate în Vestopal-W și secționate la ultramicrotom (LKB-3); secțiunile au fost examinate folosind dublu contrast în acetat de uraniu și citrat de plumb în microscopia bazată pe transmisie de electroni (microscop Jeol JEM 1010).

Incidența anuală a sindromului nefrotic a fost definită ca număr total de cazuri noi per an raportat la populația adultă a anului 2001 pentru fiecare din județele analizate și a fost exprimată ca număr de cazuri per milion populație adultă (p.m.p.a.). În calcul s-a folosit numărul de locuitori adulți (≥ 18 ani) din populația stabilă existentă la data de 1 ianuarie 2001 în județele analizate, cifrat la 1.787.000, conform datelor oferite de Biroul de Statistică al Autorității de Sănătate Publică Cluj. Incidența medie anuală a fost calculată prin determinarea mediei incidențelor observate

Articol intrat la redacție în data de: 07.11.2008

Primit sub formă revizuită în data de: 20.02.2009

Acceptat în data de: 10.04.2009

Adresa pentru corespondență: silvia_spanu@yahoo.com

pe parcursul celor 7 ani de studiu.

Analiza statistică s-a efectuat utilizând testul Z [6]; $p < 0,05$ a indicat diferențe statistic semnificative.

Rezultate

Având în vedere numărul relativ mic de cazuri (118 pacienți) nu s-au putut efectua comparații privind etiologia sindromului nefrotic între județul Cluj (55 pacienți) și județele limitrofe (63 pacienți). Astfel, evaluarea spectrului etiologic al sindromului nefrotic în județele menționate s-a făcut global. Clasele de nefropatii la cei 118 pacienți sunt redată în Tabelul I. În categoria “nefropatii neelucidate” au fost incluse două cazuri, ce nu au putut fi clasificate în lipsa examinării prin ME.

Tabel I. Clase de nefropatii la 118 pacienți cu sindrom nefrotic din județele Cluj, Bistrița-Năsăud, Alba, Sălaj, Maramureș.

Clasa	Nr. pacienți	%
Glomerulopatii primare	85	72
Glomerulopatii secundare	31	26.3
Neelucidate (biopsii nondiagnostice)	2	1.7
Total	118	100

Prevalența entităților în cadrul glomerulopatiilor primare este redată în Tabelul II. Principalele entități în cadrul glomerulopatiilor primare au fost reprezentate de glomerulopatia membranară, glomerulopatia cu leziuni minime, glomeruloscleroza focală și segmentală, glomerulonefrita membranoproliferativă și nefropatia cu IgA. În categoria “alte entități” sunt incluse nefropatia cu IgM (2 pacienți), glomerulonefrita mezangioproliferativă non IgA (2 pacienți) și un caz de nefrita C1q.

Tabel II. Prevalența entităților în cadrul glomerulopatiilor primare.

Entitatea	Nr. pacienți	%
Glomerulopatia membranară	23	27.1
Glomerulopatia cu leziuni minime	21	24.7
Glomeruloscleroza focală și segmentală	16	18.8
Glomerulonefrita membranoproliferativă	13	15.3
Nefropatia cu IgA	7	8.2
Altele	5	5.9
Total	85	100

Prevalența glomerulopatiilor secundare este redată în Tabelul III. Cele mai frecvente entități au fost: nefrita lupică, amiloidoza renală, glomerulopatiile postinfecțioase și glomerulonefrita crioglobulinemică. În categoria “alte entități” sunt incluse: un caz de nefropatie diabetică, un caz

de glomerulopatie ereditară - sindrom Alport și un caz de nefropatie paraneoplazică, asociată unui cancer mamar.

Incidența medie anuală a sindromului nefrotic în județul Cluj și județele limitrofe este redată în Tabelul IV. Incidența medie anuală cea mai mare a fost înregistrată în județul Cluj, iar cea mai mică în județul Maramureș. Diferența dintre cele două județe este statistic semnificativă (tabelul V).

Tabel III. Prevalența entităților în cadrul glomerulopatiilor secundare.

Entitatea	Nr.pacienți	%
Nefrita lupică	8	25.8
Amiloidoza renală	8	25.8
Glomerulopatii postinfecțioase	7	22.6
Glomerulonefrita crioglobulinemică	5	16.1
Altele	3	9.7
Total	31	100

Tabel IV. Incidența medie anuală a sindromului nefrotic în județul Cluj și unele județe limitrofe.

Județul	Incidența medie anuală (p.m.p.a.)	Număr pacienți
Cluj	13,54	55
Bistrița-Năsăud	12,08	22
Sălaj	9,05	13
Alba	5,84	13
Maramureș	5,05	15

Tabel V. Incidența medie anuală a sindromului nefrotic în județul Cluj, comparativ cu cea din unele județe limitrofe.

Județul	p
Cluj-Maramureș	0.04
Cluj-Alba	0.08 (NS)
Cluj-Sălaj	0.34 (NS)
Cluj-Bistrița	0.76 (NS)

Discuții

La cei 118 pacienți analizați, printre afecțiunile renale cauzatoare de sindrom nefrotic necesitând explorare prin biopsie renală, glomerulopatiile primare au avut ponderea cea mai ridicată de 72%. Proporții asemănătoare, în jurul a 70% din biopsiile renale pe rinichi nativ la pacienții cu sindrom nefrotic, au fost raportate în principalele lucrări publicate în ultimii 10 ani [1,7,8,9].

În seria de pacienți adulți analizată, glomerulopatia membranară a reprezentat cauza cea mai frecventă (27,1%) de sindrom nefrotic primar. Și în studii similare efectuate în alte țări se constată predominanța glomerulopatiei membranare în etiologia sindromului nefrotic la adulți [9].

Pe locurile doi și trei ca frecvență s-au situat glomerulopatia cu leziuni minime și, respectiv,

glomeruloscleroza focală și segmentală cu diferență mică între ele, în concordanță cu studiile autorilor italieni și spanioli [8,9]. Glomeruloscleroza focală și segmentală este cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic primar la pacienții afro-americani adulți [10,11,12].

Spre deosebire de statisticile din țări cu standard socio-economic ridicat, în seria analizată, glomerulonefrita membranoproliferativă primară păstrează o frecvență mai ridicată (15,3%), fiind a patra glomerulopatie primară cauzatoare de sindrom nefrotic. Unele studii în Europa [5,13], dar și în Japonia [14], remarcă diminuarea prevalenței glomerulonefritei membranoproliferative în ultimele două decenii în țări cu standard socio-economic ridicat.

Ponderea de 8,2% a nefropatiei cu IgA este apropiată de cea constatată de cercetătorii italieni (6,8%) și spanioli (5,9%) [7,9].

Dintre glomerulopatiile secundare constatate biptic, nefrita lupică și amiloidoza renală sunt principalele cauze de sindrom nefrotic secundar, reprezentând fiecare 25,8%.

Pe locul trei se situează glomerulopatiile postinfecțioase, la mică diferență față de nefrita lupică, acest fapt constituind un aspect distinctiv față de țările dezvoltate socio-economic în care incidența glomerulopatiilor postinfecțioase s-a redus progresiv. Prevalența ridicată a glomerulonefritei membranoproliferative primare, precum și a glomerulopatiilor postinfecțioase, în cadrul spectrului etiologic al sindromului nefrotic, pare a fi o caracteristică a țărilor cu dezvoltare socio-economică mai redusă [5,14]. Declinul acestor entități în țările dezvoltate a fost atribuit creșterii standardului de viață, ameliorării asistenței medicale și tratamentului adecvat și precoce al infecțiilor.

Incidența medie anuală a sindromului nefrotic a fost mai mare în județul Cluj față de județele limitrofe. Într-un studiu anterior efectuat în Clinica de Nefrologie Cluj, având attribute de centru regional de Nefrologie, rata medie anuală de practicare a biopsiei renale în județul Cluj față de județele limitrofe a fost semnificativ mai mare. Astfel, incidența aparent mai ridicată a sindromului nefrotic în județul Cluj nu pare a fi una reală. Este posibil ca unii pacienți din județele limitrofe să nu fie adresați serviciului de specialitate din Cluj sau, mai puțin probabil, acești pacienți se adresează altor centre din țară sau străinătate. Comparativ cu studii similare din Italia, Spania, Franța și Australia [5,7,9,15], rata medie anuală de practicare a biopsiei renale în județul Cluj [4] se apropie de datele raportate în Italia și Spania (registre naționale) [7,9]. În schimb, rata medie anuală de practicare a biopsiei renale în registre regionale (Cotes d'Armor în Franța, statul Victoria în Australia) [5,15] este mult mai mare. Pe de o parte, registrele regionale sunt mai riguroase din punct de vedere epidemiologic, iar pe de altă parte, în centre diferite există principii variabile de indicare a biopsiei renale. În aceste condiții, incidența diferitelor afecțiuni renale diferă foarte mult de la un studiu la altul. Un factor important care influențează incidența aparentă

a diverselor nefropatii este tocmai rata medie anuală de practicare a biopsiilor renale.

Concluzii

Glomerulopatiile primare au reprezentat substratul sindromului nefrotic în majoritatea observațiilor analizate. Dintre glomerulopatiile primare, glomerulopatia membranară a fost principala cauză de sindrom nefrotic. Glomerulopatia cu leziuni minime și glomeruloscleroza focală și segmentală au avut o frecvență asemănătoare în etiologia sindromului nefrotic, mai reduse comparativ cu glomerulopatia membranară primară. Se constată încă o frecvență crescută a glomerulonefritei membrano-proliferative și a glomerulopatiilor postinfecțioase în zona geografică studiată, spre deosebire de țările dezvoltate socio-economic. S-a observat o mare variabilitate a entităților patologice generatoare de sindrom nefrotic, ceea ce subliniază importanța majoră a examinării bioptice în stabilirea etiologiei acestui sindrom. Incidența sindromului nefrotic a fost mai mare în județul Cluj decât în județele limitrofe, reflectând adresarea mai redusă a pacienților din alte județe la Centrul Regional de Nefrologie Cluj. Centralizarea rezultatelor explorării prin biopsie renală la nivelul unui registru național, ar fi de importanță majoră în studiul epidemiologic și etiologic al sindromului nefrotic și ar putea contribui, de asemenea, la sesizarea deficiențelor existente în adresarea pacienților cu nefropatii, spre centre specializate precum și a dificultăților în ceea ce privește tehnica analizării fragmentelor bioptice.

Bibliografie

- Quiros PL, Ceballos M, Remon C et al.: Study of the biopsied nephrotic syndrome for 20 years in the Cadiz Bay Area: histological correspondence, renal prognosis and clinical prognostic factors. *Nefrologia*, 2005, 25:147-154
- Carvalho E, Sameiro FM, Nunes JP, et al.: Renal disease: a 27-year renal biopsy study. *J Nephrol*, 2006, 19:500-507
- Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betonico GN, et al. Paulista Registry of glomerulonephritis: a 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21:3098-3105
- Spănu C, Florescu P, Cristea A, Crăciun C, et al.: Frecvența nefropatiilor explorate biptic în Clinica de Nefrologie "M.Manasia" Cluj (analiza a 313 observații consecutive). *Nefrologia*, 2005, 11:45-50
- Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, et al.: Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int*, 2004, 66:905-908
- Swinscow TDV.: Statistics at square one. 9th edition, BMJ publishing Group, 1996
- Schena FP.: Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12:418-426
- Gesualdo L, Dipalma AM, Morrone LF, et al. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int*, 2004;66:890-894
- Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R, et al.: Clinicopathological correlations of renal pathology in Spain.

Kidney Int, 2004, 66:898-904

10. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, et al.: Changing Etiologies of Unexplained Adult Nephrotic Syndrome: A comparison of Renal Biopsy Findings From 1976-1979 and 1995-1997. Am J Kidney Dis, 1997, 30:621-631

11. Haas M, Spargo BH, Coventry S.: Increasing Incidence of Focal-Segmental Glomerulosclerosis Among Adult Nephropathies: A 20-Year Renal Biopsy Study. Am J Kidney Dis, 1995, 26:740-750

12. Devarjan P, Spitzer A.: Towards a biological characterization

of focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis, 2002, 39:625-636

13. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R.: Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17:1594-1602

14. Hirayama K, Koyama A.: Epidemiology of nephrotic syndrome. Nippon Rinsho, 2004, 62:1785-1793

15. Briganti EM, Dowling J, Finlay M et al.: The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16:1364-1367

EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU TRANSPLANT RENAL ȘI DIALIZAȚI CRONIC PREZENTÂND INFECȚIE CU VIRUS HEPATITIC C

IOANA ADELA RAȚIU¹, SIMONA HINȚ², GABRIEL BAKO¹, MIHAI LUCAN³

¹Spitalul Clinic Municipal Oradea

²Centrul de Hemodializă Renamed Nefrodial Oradea

³Institutul de Urologie și Transplant Renal Cluj-Napoca

Rezumat

Afectarea sistemului nervos central în cadrul infecției VHC a fost evaluată prin metode diferite. În studiul de față am urmărit gradul de depresie, satisfacția în viață, starea de bine și calitatea vieții la pacienții cu transplant renal și la cei în program de hemodializă infectați VHC, comparativ cu pacienții fără insuficiență renală cronică prezentând această infecție. Am aplicat chestionare consacrate în literatura de specialitate. Depresia, deși prezentă la toate loturile, a fost mai accentuată la pacienții hemodializați. Starea de bine, care reflectă balanța activităților din viața pacienților, este moderată la subgrupul pacienților cu insuficiență renală și bună la cei fără deficit funcțional renal. Satisfacția în viață, reflectare integrativă a raportării individului la trecutul prezentul și viitorul său, este moderată la categoriile cu insuficiență renală, mai bună însă la pacienții cu transplant renal. Calitatea vieții este peste medie la acești pacienți, cu valori net superioare la pacienții cu transplant renal. În concluzie, există posibilitatea ca prezența infecției cu virus hepatitic C să influențeze activitatea neuropsihică a pacienților cu insuficiență renală cronică, mai accentuat la cei în program de hemodializă decât la cei cu transplant renal, fără a putea aprecia gradul de implicare al VHC în acest sens.

Cuvinte cheie: infecție cu virus hepatitic C, hemodializă, transplant renal, sistem nervos central, depresie, calitatea vieții, satisfacție în viață, stare de bine.

Abrevieri: VHC-virus hepatitic C, HD-hemodializă, IRC-insuficiență renală cronică.

THE EVALUATION OF LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH RENAL TRANSPLANT AND CHRONIC DIALYSIS PRESENTING HCV INFECTION

Abstract

The possibility of a cerebral effect of HCV has been investigated by different methods. In this study we proposed to evaluate the depression degree, the temporal satisfaction with life, the wellness survey and the quality of life comparatively in patients with HCV infection and chronic renal failure treated by dialysis and renal transplant. We used the following questionnaires: Beck depression inventory (BDI), Perceived Wellness Survey (PWS), Temporal Satisfaction With Life (TSWLS) and Short-form 36 Health Survey (SF-36). Although presented in both groups, the depression was higher in dialysis patients. The wellness survey, as reflects of daily activity, was mild in both groups. Life satisfaction was superior in renal transplant patients. The quality of life was moderate in both groups, better in renal transplant recipients. In conclusion, HCV infection may affect the cerebral functions in patients with chronic renal failure, especially in those treated by dialysis.

Keywords: HCV infection, dialysis, renal transplant, central nervous system, depression, life quality, satisfaction with life, wellness.

Introducere

La pacienții cu infecție VHC apar frecvent acuze cum sunt: oboseala, depresia, alterarea funcțiilor cognitive («brain fog») [1]. Prevalența oboselii a fost raportată între 20% și 80% în diferitele studii efectuate și pare a nu se corela cu gradul hepatitei. Depresia este o trăsătură frecvent întâlnită la pacienții infectați VHC, reducând toleranța și scăzând complianța la terapia antivirală cu interferon. Deficiențele în concentrare și scăderea puterii de memorare au fost decelate la pacienți infectați VHC cu afectare histologică hepatică minimă [2]. Ca urmare, infecția cronică cu VHC începe să fie privită ca și o boală infecțioasă cu complicații hepatice mai degrabă decât o boală primar hepatică, ceea ce impune reconsiderarea criteriilor de inițiere a terapiei antivirale [1].

Material și metodă

Am luat în studiu un număr de 84 de pacienți, 57 de subiecți cu insuficiență renală cronică, dintre care 22 subiecți în program de hemodializă și 35 subiecți cu transplant renal și 27 fără insuficiență renală cronică prezentând infecție cu virus hepatitic C. Alegerea subiecților a fost făcută aleator, vârsta lor fiind cuprinsă între 19-76 de ani, de proveniență atât din mediu rural, cât și urban și cu structuri socio-economice diferite.

Am evaluat gradul de afectare a sistemului nervos central prin urmărirea nivelului depresiei, a satisfacției în viață, a stării de bine și în final a calității vieții. Am folosit următoarele instrumente de lucru: Inventarul de depresie Beck (BDI) [3,4], **Scala TSWLS (Temporal Satisfaction With Life)**, pentru a aprecia satisfacția în viață, **Scala PWS (Perceived Wellness Survey)**, pentru a evalua starea de bine, **Scala Short - From 36 Health Survey** (calitatea vieții).

Inventarul de depresie BECK (Beck depression inventory, BDI), autor A.T. Beck (1961), se numără printre primele scale menite să măsoare severitatea depresiei. Inventarul cuprinde 21 de întrebări, fiecare variantă se cotează de la 0-3, apoi se adună punctele obținute de pacient la toate cele 21 de întrebări. Interpretarea este următoarea: 0-9 puncte - starea normală, 10-15 puncte - depresie ușoară, 16-23 puncte - depresie moderată, 24-63 puncte - depresie severă.

Perceived Wellness Survey (PWS), autori T. Adams (1995), T. Adams, J. Bezner & M. Steinhardt, (1997) [5,6,7] evaluează starea de bine ca o balanță a activităților multiple din viața subiecților. Scala cuprinde 36 de întrebări formând 6 subscale, ilustrând dimensiunile: psihologică, emoțională, socială, psihică, spirituală și intelectuală. Punctajul se interpretează după cum urmează: 1-40 - stare de bine submedie, 40-80 - stare de bine moderată, 80-120 - stare de bine superioară.

Articol intrat la redacție în data de: 07.11.2008

Primit sub formă revizuită în data de: 11.03.2009

Acceptat în data de: 10.04.2009

Adresa pentru corespondență: ratiu_ioana@yahoo.com

Temporal Satisfaction With Life (TSWLS), autori Pavot, Diener și Suh [8], măsoară nivelul satisfacției în viață comparând aprecierile pacientului în cele trei coordonate temporale, rezultând o apreciere globală asupra acestui parametru.

Scala cuprinde 15 întrebări cotate de la 1 la 6. Interpretarea punctajului obținut este următoarea: 1-30 puncte semnifică satisfacție submedie, 30-60 puncte satisfacție medie, iar scorul între 60-90 puncte reflectă satisfacția superioară în viață.

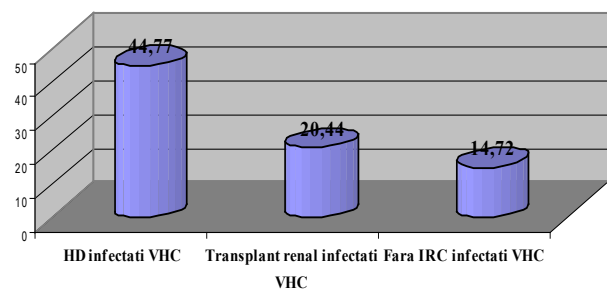
Short-form 36 Health Survey (SF-36), autori Turner-Boroker, Bartley și Ware (2002) [8,9,10] evaluează calitatea vieții în 8 direcții: funcție fizică, rol fizic, durerea somatică, sănătatea generală, vitalitate, funcție socială, rol-emoțional și sănătate mentală. Interpretarea se poate face pe fiecare dimensiune în parte sau pe baza a două scoruri generale vizând componenta fizică și componenta mentală. Întrebările se cotează: 1 - prost, 2 - mediocru, 3 - bună, 4 - foarte bună, 5 - excelentă. Interpretarea: scorurile variază de la 0 la 100; cu cât scorul este mai apropiat de 100 cu atât funcționarea pacientului în domeniul respectiv este mai bună.

Datele culese au fost interpretate cu ajutorul Programului de Prelucrare Statistică pentru Științele Socio-Umane.

Rezultate

1. În urma comparării mediei rangurilor la cele trei loturi putem constata că gradul de depresie este sever la subiecții dializați, moderat la subiecții transplantați și ușor la pacienții fără insuficiență renală cronică infectați VHC. Subiecții cu transplant renal au un grad de depresie semnificativ statistic mai mare decât cei fără IRC infectați VHC.

Inventarul de depresie



2. În urma comparării mediei rangurilor - subiecții dializați = 37.9545, subiecții transplantați = 73.3714 și pacienții fără insuficiență renală infectați VHC (75,7298) putem constata că satisfacția în viață este semnificativ mai mare la subiecții transplantați în comparație cu subiecții dializați. Nu există diferențe semnificative statistice între pacienții cu transplant renal și cei fără insuficiență renală cronică infectați VHC ($p > 0,5$).

Tabel 1. Comparații între media rangurilor care caracterizează cele trei grupe de subiecți.

Subscala	Tipul grupului	Număr subiecți	Media rangurilor	Pragul de semnificație
Gradul de depresie	Subiecți dializați cu virus C	22	44,7727	<0.005**
	Subiecți transplantați cu virus C	35	20,4400	
	Subiecți fără insuficiență renală infectați VHC	27	14,7230	

Tabel 2. Comparații între media rangurilor care caracterizează cele trei grupe de subiecți.

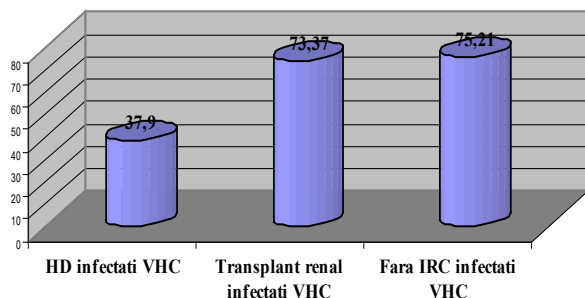
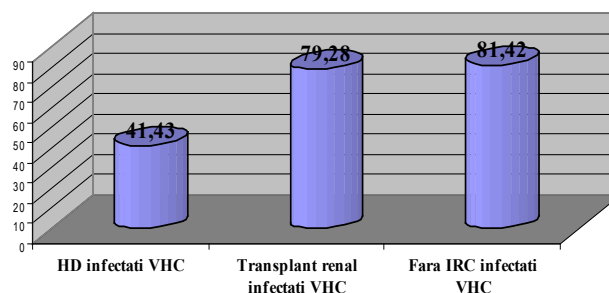
Subscala	Tipul grupului	Număr subiecți	Media rangurilor	Pragul de semnificație
Satisfacția în viață	Subiecți dializați cu virus C	22	37,9545	<0.0005
	Subiecți transplantați cu virus C	35	73,3714	
	Subiecți fără insuficiență renală infectați VHC	27	75,7298	

Tabel 3. Comparații între media rangurilor care caracterizează cele trei grupe de subiecți.

Subscala	Tipul grupului	Număr subiecți	Media rangurilor	Pragul de semnificație
Starea de bine	Subiecți dializați cu virus C	22	41,4383	<0.005
	Subiecți transplantați cu virus C	35	79,2857	
	Subiecți fără insuficiență renală infectați VHC	27	81,4231	

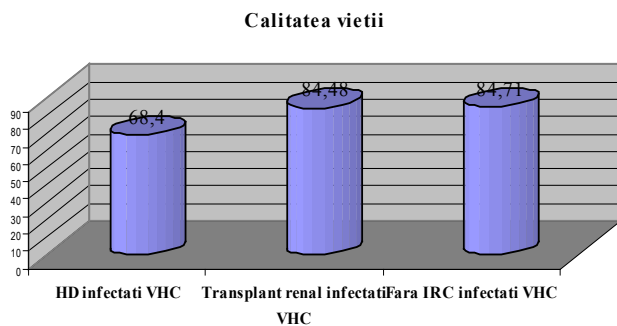
Tabel 4. Comparații între media rangurilor care caracterizează cele trei grupe de subiecți.

Subscala	Tipul grupului	Număr subiecți	Media rangurilor	Pragul de semnificație
Calitatea vieții	Subiecți dializați cu virus C	22	68,4091	<0.005**
	Subiecți transplantați cu virus C	35	84,4857	
	Subiecți fără insuficiență renală infectați VHC	27	84,7134	

Satisfacția în viața**Starea de bine**

3. Compararea mediei rangurilor la subiecții dializați = 41.4383 și subiecții transplantați = 79.2857 cu subiecții fără insuficiență renală infectați VHC relevă faptul că starea de bine este net superioară la subiecții transplantați în comparație cu subiecții dializați. Nu există diferențe semnificative statistic între pacienții cu transplant și cei fără IRC infectați VHC în ceea ce privește evaluarea acestui parametru, deși la pacienții cu transplant renal starea de bine este moderată, iar la cei fără IRC este superioară conform scalei valorice.

4. În urma comparării mediei rangurilor la subiecții dializați = 68.4091 și subiecții transplantați = 84.4857 cu subiecții fără insuficiență renală cronică infectați VHC concludem că parametrul „calitatea vieții” este superior la subiecții transplantați în comparație cu subiecții dializați. Nu se remarcă diferențe semnificative statistic între pacienții cu transplant și cei fără IRC infectați VHC în ceea ce privește calitatea vieții.



Discuții

Posibilitatea afectării cerebrale în cadrul infecției VHC a fost investigată la trei nivele diferite: neuropsihologic, metabolic și virusologic prin studierea prezenței secvențelor de ARN viral în creier [1]. Rezultatele acestor studii susțin conceptul efectului biologic al VHC asupra funcției cerebrale, mediat prin nivele reduse de infecție a sistemului nervos central. **Infecția monocitelor** circulante și a precursorilor celulari de la nivelul măduvei osoase, a microgliilor și celulelor dendritice poate explica infecția cu VHC la nivel cerebral. Activarea imună la nivele reduse din creier poate explica simptomele neuropsihice și disfuncțiile cognitive de la unii pacienți [9,10,11].

În studiul de față am urmărit gradul de depresie, calitatea vieții, starea de bine și satisfacția în viață în contextul coexistenței insuficienței renale cronice și a infecției VHC. Am selectat aleatoriu două subcategorii populaționale: pacienți cu transplant renal și hemodializați cronic, comparând rezultatele cu ale pacienților infectați VHC fără insuficiență renală.

Depresia a apărut la toate categoriile, severă la pacienții hemodializați, moderată la cei cu transplant renal și ușoară la pacienții fără insuficiență renală infectați VHC. Ea poate fi interpretată ca și un epifenomen (efect biologic) al infecției VHC, poate constitui o reacție la îngrijorarea legată de diagnosticul de boală, sau poate fi secundară oboselii cronice sau disfuncțiilor cognitive [12]. Desigur, depresia, ca și unică variabilă, nu poate fi folosită în aprecierea efectului biologic al infecției VHC asupra funcțiilor cerebrale, mai ales la pacienții cu insuficiență renală cronică, unii autori considerând că nu este cauzată de infecția VHC, ci de ideea de boală hepatică cronică [13]. Prezența unui grad de depresie la pacienți infectați VHC fără insuficiență renală sugerează o posibilă implicare a virusului hepatitic în etiologia acestei disfuncții de ordin psihic.

Starea de bine, reflectată de totalitatea activităților cotidiene ale acestor pacienți, este moderată la ambele categorii urmărite. Satisfacția în viață, percepție a individului legată de trecutul, prezentul și viitorul său este medie la pacienții hemodializați și superioară la cei cu transplant renal. Prezența infecției VHC poate altera acești

parametri, deși în aprecierea lor intervin multiple variabile mai mult sau mai puțin subiective.

Aplicarea chestionarului SF-36 la cele trei categorii de pacienți reflectă o mai bună calitate a vieții la cei cu transplant renal față de pacienții hemodializați, fără a exista însă diferențe semnificative statistic față de pacienții fără IRC infectați VHC. Diferitele studii derulate la pacienții cu infecție VHC arată că, independent de gradul afectării hepatice, calitatea vieții este semnificativ redusă [14]. Deoarece cunoașterea diagnosticului de boală hepatică își poate pune amprenta asupra acestui parametru, s-au aplicat chestionare SF-36 la pacienți care nu au fost informați asupra prezenței virusului hepatitic, relevându-se scăderea calității vieții și în aceste condiții. Acest tip de studii nu furnizează date suficiente asupra naturii simptomelor sau a cauzelor diferitelor disfuncții, calitatea vieții putând fi influențată de un mare număr de factori, dificil de controlat în studiile clinice [15,16,17].

În concluzie, depresia, scăderea satisfacției în viață, a stării de bine și a calității vieții sunt mai accentuate la pacienții hemodializați decât la cei cu transplant renal infectați VHC. Aceste coordonate neuropsihice singulare nu pot însă aprecia gradul de implicare a infecției VHC în afectarea sistemului nervos central, prezența insuficienței renale, a dependenței de aparate sau de terapia imunosupresoare, ca și condițiile socio-economice particulare ale acestor pacienți jucând un rol adiacent în agravarea acestei simptomatologii.

Bibliografie

- Forton DM, Simon D Taylor-Rominson, IJ Cox, Howard C Thomas. Central nervous system complications, in *Viral Hepatitis*, Edited By Thomas H., Lemon S., Zuckerman A., Ed. Blackwell, Third edition, 2005, 482-95
- Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 440-446
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1988, 56: 893-897
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II, 1996, San Antonio, TX: Psychological Corporation
- Adams T, Bezner J, Garner L, Woodruff S. Construct validation of the Perceived Wellness Survey, *American Journal of Health Studies*, 1998, 14: 212-222
- Adams T, Bezner J, Steinhardt M. The conceptualization and measurement of perceived wellness: Integrating balance across and within dimensions. *American Journal of Health Promotion*, 1997, 11: 208-218
- Adams T. The conceptualization and measurement of wellness (Doctoral dissertation, University of Texas at Austin, 1995) *Dissertation Abstracts International*, 56, 06B
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), *Medical Care*, 1992, 30: 473-483
- Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver

disease, *Hepatology* 2002, 35: 433-439

10. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C, *Int Neuropsychol Soc* 2003, 9: 847-854

11. Forton DM, Karayiannis P, Mahmid N, Taylor Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver and serum variants. *J virol* 2004; 78: 5170-5183

12. McDonald J, Jayasuriya J, Bindley P. Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C, *J Gastroenterology Hepatol* 2002, 17: 171-176

13. Phillips, Frankie MS. Depression and Chronic Hepatitis C Infection in the Veteran Population, *Gastroenterology Nursing*. 31(2): 172, March/April 2008

14. Edna Strauss, Maria Cristina Dias Teixeira. Quality of life in hepatitis C, *Liver Int.* 2006; 26(7): 755-765

15. Gunasekera S, Fraser J, Alexander C. Quality of life in Hepatitis C virus infection: Assessment of rural patients living in north-western New South Wales, *Australian Journal of Rural Health*, 2008, 16(4): 213-220(8)

16. Blasiolo J, Shinkunas L, Douglas LaBrecque, Robert M Arnold. Mental and physical symptoms associated with lower social support for patients with hepatitis C, *World J Gastroenterol* 2006 August 7; 12(29): 4665-4672

17. Niederau, Bemba G, Kautz A. Changes in socio-economics, quality of life and knowledge of patients with chronic hepatitis C during the Hepatitis Competence Net project, *Gastroenterol.* 2008, 46(1): 22-33 18188813

VALORILE LDL-COLESTEROLULUI APRECIATE PRIN PRISMA INDICAȚIILOR GHIDULUI ATP III (NCEP) LA PACIENȚII CU STROKE DIN CLINICA DE NEUROLOGIE CLUJ

TEODOR ȘTEFAN FISCHER^{1,2}, ȘTEFANIA KORY-CALOMFIRESCU¹,
RĂZVAN MEDREA², ALEXANDRU CENTEA², LĂCRAMIOARA PERJU
DUMBRAVĂ^{1,2}

¹Catedra de Neurologie, Facultatea de Medicină, U.M.F Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

²Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj – Secția Neurologie I

Rezumat

Obiectivul lucrării de față este evaluarea valorilor LDL-colesterolului prin prisma indicațiilor ghidului ATP III (elaborat de NCEP) la un lot de pacienți cu accidente vasculare cerebrale (stroke) internați în Clinica de Neurologie Cluj. Valorile crescute ale LDL-colesterolului au fost asociate nu numai bolii cardiace ischemice, ci și accidentelor vasculare cerebrale ischemice, în special celor prin mecanism micro- și macroangiopatic.

Lotul studiat a fost format din 100 pacienți cu accidente vasculare cerebrale selectați aleator. Pentru fiecare pacient din lot s-a determinat în cadrul profilului lipidic la internare valoarea LDL-colesterolului, iar aceasta a fost comparată cu valoarea teoretică a LDL-colesterolului corespunzătoare riscului vascular individual, conform cu indicațiile din ghidul ATP III.

Dintre cei 100 pacienți evaluați, doar 37 se încadrau în limitele pentru LDL-colesterol conforme cu ghidul ATP III, în timp ce majoritatea, respectiv 63 pacienți, prezentau valori ale LDL-colesterolului peste valoarea țintă corespunzătoare, conform ghidului amintit. Majoritatea pacienților evaluați (58 pacienți) s-au situat în grupul cu valoarea LDL-colesterolului țintă de <100mg/dL, acesta fiind și grupul în care s-au înregistrat și cele mai multe eșecuri în atingerea valorii țintă (43 pacienți dintre cei 58 de pacienți amintiți).

Această lucrare demonstrează caracterul insuficient al controlului unui important factor de risc vascular (LDL-colesterolul) la populația din regiunea noastră geografică.

Cuvinte cheie: LDL-colesterol, ghidul ATP III (NCEP), accidentul vascular cerebral.

LDL – CHOLESTEROL LEVELS IN THE LIGHT OF THE ATP III (NCEP) GUIDELINES IN STROKE PATIENTS AT THE NEUROLOGY DEPARTMENT – EMERGENCY COUNTY HOSPITAL CLUJ

Abstract

The aim of the current study was to assess the LDL – cholesterol levels in stroke patients admitted at the Neurology Department of the Emergency County Hospital Cluj, according to the ATP III guidelines.

The current study group consisted of 100 random selected stroke patients admitted at the Neurology Department of the Emergency County Hospital Cluj. For each patient the LDL – cholesterol level was determined at admission, and compared to the theoretical values according to the individual vascular risk profile defined by ATP III guidelines.

According to the ATP III guidelines targets, only 32 of 100 patients had LDL – cholesterol levels in the limits defined by the above mentioned guidelines, and 68 patients had LDL – cholesterol levels over their target value. The majority (77 of 100 patients) were in the group with LDL – cholesterol target levels <100 mg/dl, this group being the one with the most dissapointing results: 57 of 77 patients did not attained their LDL – cholesterol target level.

This study proves a poor control of an important vascular risk factor, LDL – cholesterol, in our geographic region.

Keywords: LDL – cholesterol, ATP III (NCEP) guidelines, stroke.

Introducere

Accidentele vasculare cerebrale ocupă în prezent un loc important în cadrul patologiei umane, ele situându-se pe poziția a treia, după bolile cardiace și cancer, în cadrul clasamentului afecțiunilor cu mortalitate și morbiditate crescută din țările dezvoltate și în curs de dezvoltare [1,2].

Din importanța acestei patologii rezultă și locul deosebit pe care îl ocupă profilaxia primară și secundară a acestor afecțiuni, profilaxie care presupune o bună cunoaștere a factorilor de risc implicați [3].

Un factor de risc mult timp controversat, dar al cărui rol în accidentul vascular cerebral a fost dovedit recent, este reprezentat de hipercolesterolemie [4,5].

Dintre fracțiunile plasmatice ale colesterolului, rolul aterogen principal îl joacă LDL-colesterolul [6,7,8]. Numeroase studii publicate în ultimii ani au demonstrat legătura între valorile crescute ale LDL-colesterolului și incidența bolilor ischemice, atât cardiace [9,10,11], cât și vasculare cerebrale [12,13]. Dintre accidentele vasculare cerebrale, cele produse prin mecanism microangiopatic (în principal) și macroangiopatic (în mai mică măsură) au fost asociate cu valori crescute ale LDL-colesterolului [14].

Valorile ideale ale acestei fracțiuni lipidice variază de la un individ la altul, conform cu riscul vascular individual, din acest motiv *National Cholesterol Education Program* (NCEP) a elaborat ghidul *Adult Tratment Panel* (ATP) III în anul 2001 [15], pe care l-a ajustat în anul 2004, acest ghid fiind valabil și în prezent (Tabelul I).

Lucrarea de față și-a propus ca și obiectiv evaluarea valorilor LDL-colesterolului la pacienții cu accident vascular cerebral internați în Clinica de Neurologie Cluj prin prisma ghidului ATP III (NCEP).

Material și metodă

Materialul a constat dintr-un lot de 100 pacienți internați de urgență în Clinica de Neurologie Cluj cu diagnosticul de accident vascular cerebral, pacienții fiind introduși în studiu în ordinea internării lor, în baza unui consimțământ informat, această modalitate de alegere a

pacienților asigurând caracterul aleator al lotului studiat.

La fiecare pacient din lotul studiat s-au determinat direct următorii parametri lipidici: colesterolul total, HDL-colesterolul și trigliceridele; iar valoarea LDL-colesterolului la internare a fost determinată indirect cu ajutorul formulei Friedewald:

$$LDL\text{-colesterolul (mg/dL)} = \text{Colesterolul total} - HDL\text{-colesterol} - \text{Trigliceride}/5$$
 [16].

Pentru fiecare pacient a fost determinată valoarea țintă a LDL-colesterolului corespunzătoare riscului individual conform cu ghidul ATP III (NCEP). Riscul vascular individual pentru fiecare pacient a fost calculat cu ajutorul programului disponibil pe site-ul: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol [17]. Principalele date luate în considerare în acest calcul sunt: vârsta, sexul, valoarea colesterolului total și a HDL-colesterolului, valoarea tensiunii arteriale sistolice, statutul de fumător și utilizarea medicației hipotensoare. După cum se remarcă în tabelul I, rezultatul obținut la calculul riscului vascular individual este diferențiat între valorile țintă ale LDL-colesterolului de la care se introducea medicația hipolipemică în cazul pacienților cu risc moderat.

Pe baza acestei evaluări fiecare pacient studiat a fost inclus într-unul dintre următoarele trei loturi:

- lotul A: pacienții cu valoarea LDL-colesterolului țintă sub 100mg/dL;
- lotul B: pacienții cu valoarea LDL-colesterolului țintă sub 130mg/dL;
- lotul C: pacienții cu valoarea LDL-colesterolului țintă sub 160mg/dL.

În cadrul fiecăruia dintre cele trei loturi s-au urmarit pacienții care aveau LDL-colesterolul la internare peste valorile țintă amintite, iar comparația statistică a procentului acestora între cele trei loturi s-a efectuat cu ajutorul testului Kruskal-Wallis, folosindu-se un nivel de semnificație de $\alpha=0.05$.

Antecedentele personale de hipercolesterolemie au fost considerate pe baza anamnezei și/sau a existenței terapiei hipocolesterolemizante anterior internării.

Rezultate

Caracteristicile demografice descriptive, prezența altor factori de risc vascular sau a altei patologii vasculare, existența medicației hipocolesterolemizante anterior internării, precum și valorile medii ale parametrilor lipidici ale

Tabel I.

Valorile țintă ale LDL-colesterolului (în funcție de riscul cardiovascular) pentru terapia hiperlipidemiilor, conform ghidului *Adult Treatment Panel III (2001)* elaborat de NCEP [8].

Categoria de risc	Valoarea LDL țintă	Inițierea dietei	Introducerea medicației hipolipemiente
Risc înalt: CHD* sau echivalente ale riscului de CHD † (risc la 10 ani >20%)	<100mg/dL (opțional <70mg/dL) □	≥100mg/dL	≥100mg/dL (<100mg/dL se ia în considerare medicația)
Risc moderat crescut: 2+ factori de risc‡ (riscul la 10 ani 10% până la 20%)§§	<130mg/dL	≥130mg/dL	≥130mg/dL (100-129mg/dL se ia în considerare medicația)
Risc moderat: 2+ factori de risc‡ (riscul la 10 ani <10%)§§	<130mg/dL	≥130mg/dL	≥160mg/dL
Risc scăzut: 0-1 factor de risc§	<160mg/dL	≥160mg/dL	≥190mg/dL (160-189mg/dL se iau în considerare statinele)

* CHD= boli cardiovasculare incluzând istoric de infarct miocardic, angină instabilă, angină stabilă, proceduri invazive coronariene (angioplastie sau by-pass) sau evidența clinică a unei ischemii miocardice semnificative;

† echivalente ale riscului de CHD includ manifestări clinice noncoronariene ale bolii aterosclerotice (boală arterială periferică, anevrism aortic abdominal și boală carotidiană – atacuri ischemice tranzitorii sau stroke -, diabet, și 2+ factori de risc cu riscul de boală CHD gravă la 10 ani >20%;

‡ factorii de risc includ fumatul, hipertensiunea arterială (TA≥140/90mmHg sau medicație antihipertensivă curentă), valori scăzute ale HDL-colesterolului (<40mg/dL), istoric familial de CHD prematură (bărbat <55ani sau femeie<65ani), vârstă (bărbați ≥45ani sau femei ≥55ani);

§§ calculul riscului la 10 ani se poate face automat pe site-ul: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol;

§ aproape toate persoanele cu factori de risc 0-1 au un risc la 10 ani <10%;

□ un risc foarte ridicat favorizează o țintă a LDL-colesterolului seric <70mg/dL.

Tabel II.

Caracterizarea descriptivă a pacienților din lotul studiat.

<i>Variabila</i>	<i>Lotul studiat</i>
Numărul de pacienți	100
Vârsta (medie, SD)	69.34 (11.01)
Femei (%)	54
Hiperlipidemii preexistente n (%)	13 (13)
Profilul lipidic (media, SD) mg/dL	
Colesterolul total	204.17 (53.09)
LDL	134.9 (48.27)
HDL	46 (14.7)
Trigliceride	116.66 (73.8)
ApoB ₁₀₀	107.4 (40.59)
Apo A ₁	136.7 (46.59)
Factorii de risc (%)	
Hipertensiunea arterială	89
Diabetul zaharat	25
Fumat	41
Fibrilația atrială	14
Boală coronariană	41
Arteriopatie periferică	6
Antecedente vasculare cerebrale	64

lotului studiat sunt redată în tabelul II.

Prezentarea lotului, stratificat conform cu clasele de risc cardiovascular, este redată în figura 1.

Pacienții cu risc cardiovascular înalt (>20%) au constituit *lotul A* (cu valoarea LDL-colesterolului țintă <100mg/dL), cuprinzând 77 pacienți.

Pacienții cu risc cardiovascular moderat crescut

și cei cu risc moderat, având aceeași valoare țintă pentru LDL-colesterol (<130mg/dL), au format împreună *lotul B*, ce a cuprins astfel 14 pacienți.

Pacienții aflați la un risc cardiovascular scăzut (valoarea LDL-colesterolului țintă <160mg/dL) au reprezentat *lotul C*, constituit din 9 pacienți (Fig. 2).

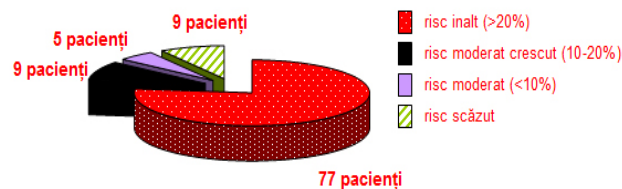


Fig.1. Lotul studiat divizat pe clase de risc cardiovascular (conform indicațiilor NCEP redactate în tab.I).

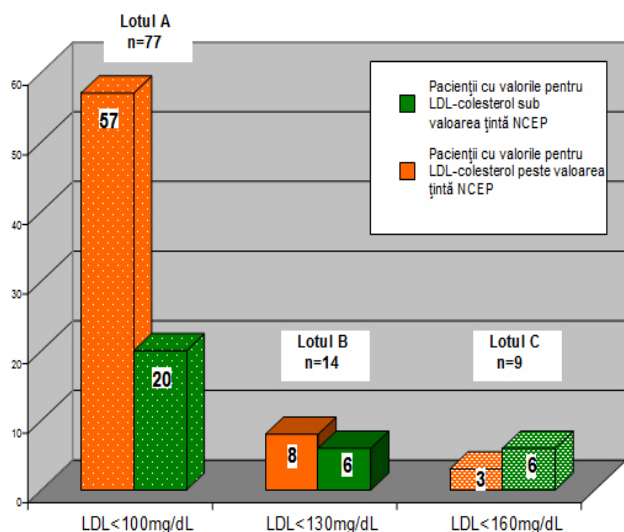


Fig.2. Lotul de pacienți împărțit pe baza valorilor țintă pentru LDL-colesterol furnizate de NCEP.

La evaluarea profilului lipidic din cadrul studiului prezent, depășeau valorile țintă indicate de ghidul ATP III: 57 pacienți din *lotul A* (procentual reprezentând 74.02% din *lotul A*), 8 pacienți din *lotul B* (57.14%), și doar 3 pacienți din *lotul C* (33.3%) (Fig.1).

Analizându-se aceste procente cu testul Kruskal-Wallis, ele au diferit statistic semnificativ ($p=0.011$ pentru $\alpha=0.05$); astfel *lotul A* a avut statistic semnificativ cei mai mulți pacienți care depășeau valoarea țintă pentru LDL-colesterol.

Dintre cei 100 pacienți studiați în această lucrare, 13 erau diagnosticați anterior cu hiperlipidemii (toți 13 aveau hipercolesterolemie), afecțiune pentru care ei au urmat tratament hipolipemiant anterior internării (cu statine).

La calcularea riscului vascular individual, toți acești 13 pacienți se încadrau în *lotul A*; patru pacienți având la internare valori ale LDL-colesterolului sub valoarea țintă (sub 100mg/dL), restul de nouă pacienți depășind această limită (Fig.3).

Discuții

Majoritatea pacienților studiați au avut valoarea țintă pentru LDL-colesterol sub 100 mg/dL (77 pacienți), urmați la distanță de cei cu valoarea țintă sub 130mg/dL

(14 pacienți) și cei cu valoarea țintă sub 160mg/dL (9 pacienți).

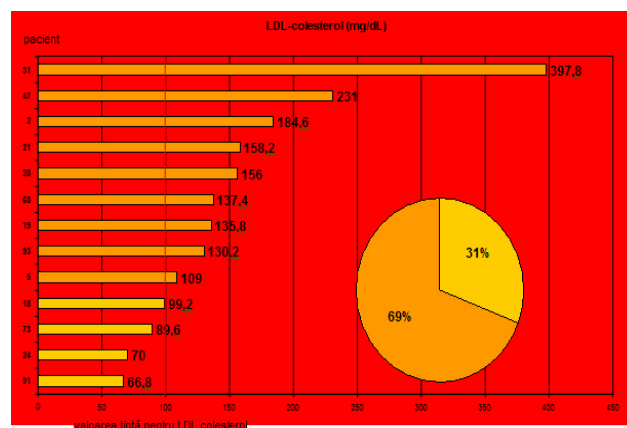


Fig.3. Pacienții lotului cu antecedente de hipercolesterolemie.

Cel mai mare procent de pacienți cu eșec în atingerea valorii țintă s-a constatat tot în grupul pacienților cu valoarea țintă a LDL-colesterolului de sub 100mg/dL (74.02%), diferența între aceștia și celelalte două grupuri fiind semnificativă statistic; astfel cu cât valoarea țintă era mai mică, cu atâta rata eșecului era mai mare.

Trebuie subliniat faptul că, în conformitate cu ghidul ATP III (tabelul I), valoarea țintă pentru LDL-colesterol era cu atât mai mică, cu cât riscul vascular individual era mai mare (prezența antecedentelor personale și familiale de afecțiuni vasculare, prezența HTAE, fumat, vârsta mai mare, etc).

Din acestea se observă că probabilitatea de a nu atinge valorile țintă pentru LDL-colesterol la pacienții studiați era cu atât mai mare, cu cât pacientul se afla la un risc vascular mai ridicat. Deci prezența bolilor cardiovasculare (coronariene sau în alte teritorii vasculare) a fost factorul predictiv cel mai puternic pentru eșecul de a atinge nivelul seric optimal pentru LDL-colesterol la pacienții studiați.

Sumarizând la nivelul întregului lot, dintre cei 100 pacienți studiați, 68 aveau valori ale LDL-colesterolului la internare care depășeau valoarea țintă indicată de ATP III (NCEP) conform cu riscul vascular individual și doar 32 pacienți îndeplineau aceste criterii.

Comparativ cu aceste rezultate, Smith și colab. [18] într-un studiu publicat relativ recent, au demonstrat că 73% dintre pacienții cu accidente vasculare cerebrale internați de urgență în unitatea stroke a Massachusetts General Hospital (Boston) îndeplineau criteriile indicate de ATP III.

Această diferență mare procentuală (32% față de 73%) indică gradul de precaritate al controlului acestui factor de risc vascular, reprezentat de lipide, la pacienții din regiunea noastră geografică, indicând totodată un domeniu important în viitor pentru acțiunea profilaxiei primare și secundare a bolilor cerebrovasculare.

Demn de remarcat este și faptul că dintre cei 13

pacienți ai lotului studiat care se aflau sub tratament hipolipemiant, pentru hiperlipidemii diagnosticate anterior includerii în studiu, doar 4 îndeplineau la momentul internării criteriile ATP III în ceea ce privește nivelul seric al LDL-colesterolului (Fig. 2) .

Respectând indicațiile ghidului ATP III la lotul studiat (tabelul I), dintre cei 68 pacienți cu valori ale LDL-colesterolului ce depășeau valoarea țintă, la 53 pacienți trebuia inițiată terapia medicamentoasă hipolipemiantă, la 9 pacienți (aflați deja sub tratament) această terapie trebuia ajustată pentru a fi efectivă, iar 6 pacienți aveau indicație de modificare a stilului de viață (inclusiv dietă hipolipidică).

Concluzii

Studiul prezent demonstrează precaritatea controlului unui factor de risc vascular dovedit (LDL-colesterolul) la lotul de pacienți studiat, trăgând un semnal de alarmă privitor la controlul lipidelor la pacienții cu accidente vasculare cerebrale din regiunea noastră geografică; indicând prin aceasta o direcție de acțiune foarte importantă în viitor pentru profilaxia primară și secundară a acestor afecțiuni.

Bibliografie

1. Ropper A.H., Brown R.H.: Adams and Victor's Principles of Neurology, Eighth Edition, McGraw-Hill, 2005, 660-700
2. Ramsey F, Ussery-Hall A, Garcia D, et al. Centers for Disease Control and Prevention, Prevalence of selected risk behaviors and chronic diseases – Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), 39 steps communities, United States, MMWR Surveill Summ. 2008, 57(11):1-20
3. Peter M. Rothwell: Incidence, Risk factors and Prognosis of Stroke and TIA's: The Need for High-Quality, Large-Scale Epidemiological Studies and Meta-Analyses, Cerebrovasc Diseases, 2003, 16(Suppl. 3): 2-10
4. Goldstein LB, Amarenco P, Lamonte M, et al. Relative effects of statin therapy on stroke and cardiovascular events in men and women: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study, Stroke 2008, 39(9):2444-8
5. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A., et al.: High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient ischemic Attack, SPARCL Investigators, The New England J Med, 2006, 355(6): 549-559
6. Sanossian N, Tarlov NE. HDL-C and LDL-C: Their Role in Stroke Pathogenesis and Implications for Treatment, Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2008, 10(3):195-206
7. Laforest L, Moulin P, Souchet T, et al. Correlates of LDL-cholesterol goal attainment in patients under lipid lowering therapy, Atherosclerosis 2008 199(2):368-77
8. Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis, Atherosclerosis, Epub 2008 May 1
9. Kotseva K, Stagmo M, De Bacquer D, et al. Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. Atherosclerosis, 2008, 197(2):710-7
10. Lozano JV, Pallarès V, Cea-Calvo L, et al., Serum lipid profiles and their relationship to cardiovascular disease in the elderly: the PREV-ICTUS study, Curr Med Res Opin 2008, 24(3):659-70
11. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al., Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2008 Epub 2008 Sep 2.
12. Amarenco P, Goldstein LB, Callahan A 3rd, et al. Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Atherosclerosis (2008): 10.1016/j.atherosclerosis. 2008.09.08
13. O'Regan C, Wu P, Arora P, et al., Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients, Am J Med. 2008, 121(1):24-33
14. Amarenco P., Labreuche J., Elbaz A., et al., Blood Lipids in Brain Infarction Subtypes, Cerebrovascular Diseases, 2006, 22(2-3):101-8
15. Gotto A.M., Amarenco P., Assmann G., et al., The ILIB Handbook for Clinical Practice, Dyslipidemia and Coronary Heart Disease, 3rd Edition, International Lipid Information Bureau, New York, 2003
16. Tremblay A.J., Morrisette H., Gagne J.M., et al., Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population, Clinical Biochemistry, 2004, 37(9): 785-790
17. Nhlbi.nih.gov [homepage pe Internet]; Bethesda: National Cholesterol Education Program, National Heart Lung and Blood Institute, c2004 [ultima upgradare 2004, citat la 10.10.2008], disponibil la: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm> 10-year Risk Calculator (online version)
18. Smith E.E., Abdullah A.R., Amirfarzan H., Schwamm L.H.: Serum lipid profile on admission for ischemic stroke: failure to meet National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII) guidelines, Neurology, 2007, 68(9):660-5

COMPLICAȚIILE OCULARE ÎN PRINCIPALELE BOLI CU SUBSTRAT DISIMUNITAR ȘI MARKERII IMUNOLOGICI

CRISTINA DOBRE

Centrul de Diagnostic și Tratament, Cluj Napoca

Rezumat

Numeroase modificări patologice de la nivelul ochiului sau anexelor sunt consecința diverselor procese patologice generale sau la nivel de organ. În acest studiu am urmărit complicațiile oculare, apărute în diferite forme anatomo-clinice ale bolilor cu substrat disimunitar. Numitorul comun al acestor afecțiuni este statusul disimunitar, caracterizat prin apariția diverselor tipuri de anticorpi, a căror prezență poate fi evidențiată și cuantificată.

Scopul lucrării. Cuantificarea complicațiilor oculare, apărute în bolile cu substrat disimunitar și urmărirea relației dintre complicațiile oculare și bolile disimunitare cu monitorizarea parametrilor imunologici.

Material și metodă. Studiul longitudinal, retrospectiv de tip caz-martor a inclus un lot general de 83 de pacienți, internați în Clinica Reumatologie Cluj. Pentru diagnosticarea și evaluarea complicațiilor oculare s-au efectuat examinări oftalmologice sistematice: acuitate vizuală, biomicroscopia polului anterior, examenul oftalmoscopic, testul Schirmer. Pentru evaluarea statusului disimunitar s-au utilizat teste imunologice umorale nespecifice și specifice, efectuate în cadrul laboratorului clinic de imunologie.

Rezultate. Din lotul general de 83 de pacienți examinați, 37 de pacienți au prezentat complicații oculare specifice bolii respective (considerat lotul caz), 46 de pacienți nu au avut complicații oculare (considerat lotul martor). Din cei 46 de pacienți fără complicații oculare, 23 erau fără prezența de markeri imuni, iar din cei 37 cu complicații oculare, 29 erau cu markeri imuni prezenți.

La aplicarea testului χ pătrat, s-a obținut un $p < 0.05$, deci legătura între prezența sau absența markerilor este semnificativă statistic.

Concluzii. Procentajul important (41%) de pacienți care au prezentat complicații oculare specifice atrage atenția atât reumatologilor, cât și oftalmologilor asupra importanței examinărilor imunologice.

Pacienții cu afecțiuni disimunitare și cu markeri imunologici pozitivi au o „șansă” de două ori mai mare pentru a dezvolta complicații oculare specifice, comparativ cu bolnavii fără markeri imunologici pozitivi.

Cuvinte cheie: boli cu substrat disimunitar, markeri imunologici, complicații oculare specifice.

EYE INVOLVEMENT IN THE MAIN DISIMMUNITARY DISEASES

Abstract

Some of the pathologic aspects of the eye can raise the suspicion of a systemic or local disease in the human body. The investigation of these aspects is important, because of the existing connection between the pathology of the immune system and the systemic clinical features.

Objective. The detection of the eye complications in the autoimmune diseases and the investigation of their connection to the presence of immune markers.

The study consists of a group of 83 patients, with immune disorders, hospitalized at the Rheumatology Clinic. 34 patients were extracted for the second separate study; they had been diagnosed with the rheumatoid polyarthritis. These patients had

a positive rheumatoid factor and the presence of auto antibodies correlated to the presence of ocular pathology.

Results. 37 patients had eye pathology and 46 had no eye pathology. Out of the 46 without eye pathology, 23 had no immune markers. Out of the 37 with eye complications, 19 had immune markers in their serum.

The group of patients with rheumatoid arthritis was also examined. 17 patients had eye pathology, 17 did not present any disorders within the eye. Immune markers were found in 14 out of the 17 patients with associated eye pathology. Among the group of 17 patients without associated eye pathology, 9 had no immune markers in their serum.

Discussions. χ^2 test - p was under 0.05 in both groups of patients, therefore, the connection between the occurrent eye pathology and the presence of immune markers is statistically true. Also, odds ratio is relevant for both groups of patients (2 – for all immunitary diseases, and 5 for rheumatoid polyarthritis).

Conclusions. 41 % of all the patients with rheumatic diseases were associated with eye pathology, as referred in medical literature.

The monitoring of the immune markers can be used as a screening test for the appearance of the associated eye pathology.

Keywords: autoimmune diseases, immune markers, specific eye complications.

Obiectivele studiului

Cuantificarea complicațiilor oculare, apărute în bolile cu substrat disimunitar și urmărirea relației dintre complicațiile oculare și bolile disimunitare cu monitorizarea parametrilor imunologici.

Un alt obiectiv a fost cuantificarea complicațiilor oculare, apărute în fiecare boală reumatologică în parte. Datorită faptului că bolile cu substrat disimunitar sunt relativ rare, eșantionarea în funcție de diagnosticul reumatologic nu a fost posibilă decât în cazul poliartritei reumatoide, pentru care s-au studiat implicațiile prezenței markerilor imuni în apariția complicațiilor oculare.

Material și metodă

Am efectuat un studiu longitudinal, retrospectiv, de tip caz-martor.

Am lucrat cu un lot general de 83 de pacienți, internați în Clinica de Reumatologie, Cluj. Am împărțit lotul într-un eșantion martor: bolnavi cu patologie exclusiv reumatologică, fără complicații oculare, respectiv, un lot caz, bolnavi cu patologie reumatologică asociată cu patologie oculară specifică.

Din acest lot total de 83 de pacienți, am extras un eșantion de 34 pacienți cu diagnosticul de poliartrită reumatoidă pentru care am corelat prezența factorului reumatoid și a autoanticorpilor cu apariția complicațiilor oculare. Aici am reconsiderat un nou eșantion martor – bolnavi cu diagnosticul de PR fără complicații oculare și noul caz - bolnavi cu diagnosticul de PR, dar cu complicații

oculare.

Am inclus în studiu pacienții internați în Clinica de Reumatologie Cluj, care aveau cel puțin o fișă de observație completă, precum și o internare în antecedente, mobilizabili, internați pe perioada 2006 – 2008.

Au fost excluși pacienții cu diagnostic neclar sau cu multiple diagnostice în funcție de evoluția bolii, pacienții cărora nu li s-au determinat principalii markeri imunologici, sau cei cu fișă de observație incompletă.

Din punct de vedere al rezultatelor examinării oftalmologice, la lotul „caz” nu am luat în considerare complicațiile oculare care au fost de etiologie diferită de cea disimunitară (cum ar fi cataracta senilă).

Pentru evaluarea complicațiilor oculare m-am folosit de examinările oftalmologice sistematice: acuitatea vizuală, examenul polului anterior, examenul fundului de ochi. Secreția lacrimală a fost investigată cu testul Schirmer.

Testele imunologice s-au făcut în cadrul laboratorului clinic, fiind aplicate în scop diferit:

Explorarea imunității umorale s-a făcut:

a) prin metode nespecifice:

Imunelectroforeza

Complexe imune circulante (CIC)

b) prin metode specifice:

1. Teste de imunofluorescență: evidențiază reacția antigen-anticorp (ag-ac) la nivelul celulelor și al unor structuri tisulare, decelând unele tipuri de anticorpi: ANA (anticorpi antinucleari), SMA (anticorpi antimuschi neted), AMA (anticorpi antimitocondriali), ANCA (anticorpi anticitoplasma neutrofilelor).

2. Teste imunoenzimatic: evidențiază antigene ce induc anticorpi anti ADN, folosind enzime (fosfataza, peroxidaza), de ex: anticorpi antifosfolipide (ACL, cardiolipina + beta2 GP1 – ac. de tip IgG) sau anticorpi

Articol intrat la redacție în data de: 03.04.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 14.05.2009

Acceptat în data de: 08.06.2009

Adresa pentru corespondență: dbrbianca@yahoo.com

anti – Ro (SSA).

Variabilele obținute au fost cuantificate, fiind de tip calitativ, dicotomial. Am urmărit fie prezența/absența autoanticorpilor (ANA, ANCA, Anti Ro/SSA, ACL) sau a anticorpilor aberanți (factorul reumatoid), prezența/absența complexelor imune circulante, dar și creșterea exacerbată a imunglobulinelor serice, specifică fiecărei boli în parte.

Pentru a elimina bias-ul de selecție, au fost incluși în studiu doar pacienții cu un diagnostic precis, cu date de laborator complete, examinați complet din punct de vedere oftalmologic.

Rezultate

Din lotul de 83 de pacienți am avut în studiu 74 de femei și 9 bărbați (tabel nr. I și fig. 1).

Tabel I. Frecvența pacienților.

Femei	74
Bărbați	9

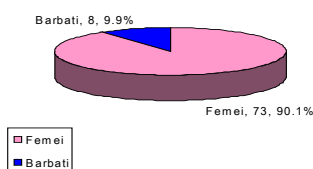


Fig. 1. Repartiția lotului pe sexe.

Majoritatea pacienților s-au aflat în intervalul 60-70 de ani (tabel nr. II și fig. 2.). Media de vârstă a fost de 61.43 de ani.

Tabel II. Repartiție pe intervale de vârstă.

Intervale de vârstă	Frecvența
20	1
30	6
40	10
50	16
60	25
70	14
80	9

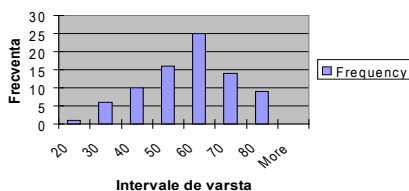


Fig. 2. Repartiția pe vârste.

Din lotul de pacienți am exclus diagnosticele reumatologice incerte sau pe cele cunoscute ca fiind strict inflamatorii (artrita reactivă, sacroileite izolate).

Am cuprins paleta celor mai frecvente boli cu substrat disimunitar (tabel nr. III și fig. 3).

Tabel III. Repartiția pe diagnostice de reumatologie.

Arterita Horton (AH)	1
Boala Still (BSt)	2
Boala Lyme (BL)	1
Boala Mixtă Tesut Conj. (BMTC)	7
Fibromialgia (FM)	2
Granulomatoza Wegener (GW)	3
Lupusul Eritematos Sistemic (LES)	8
Poliartrita Rheumatoidă (PR)	34
Spondilita Ankilopoietică (SAP)	9
Sclerodermia sistemică (SS)	4
Sindromul Sjogren (SSj)	4
Sarcoidoza (Sa)	3

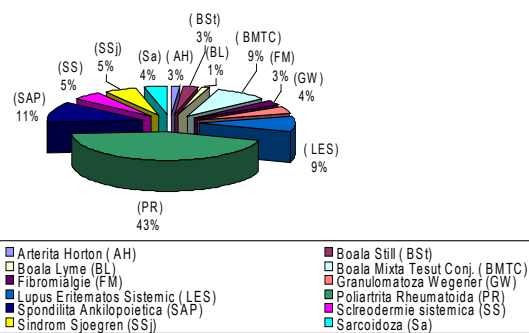


Fig. 3. Repartiția pe diagnosticul reumatologic.

Din lotul de pacienți examinați, 37 de pacienți au prezentat complicații oculare specifice bolii respective (considerat lotul caz), 46 de pacienți nu au avut complicații oculare (considerat lotul martor), conform tabelului nr. 4a și fig. 4a. Menționez aici că mulți pacienți aveau o patologie oculară comună, fie datorată vârstei, fie atribuită unei boli de bază cum ar fi diabetul zaharat, ateroscleroza.

Tabel IVa. Prezența complicațiilor oculare.

Complicații oculare specifice	37
Fără complicații oculare	46

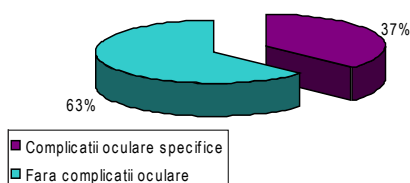


Fig. 4a. Prezența complicațiilor oculare.

Tabel IVb. Tipul de patologie oculară.

Conj. sicca	24
Iridociclita	5
Episclerita	3
Uveita anterioara	5
Vasculita retiniană	2

Patologia oculară specifică bolilor cu substrat imunitar (conform literaturii) și redată în tabelul de mai sus

a fost dominată de conjunctivita sicca (ocupă aproape 70% din complicațiile oculare decelate) (tabel nr. 4b și fig. 4b.).

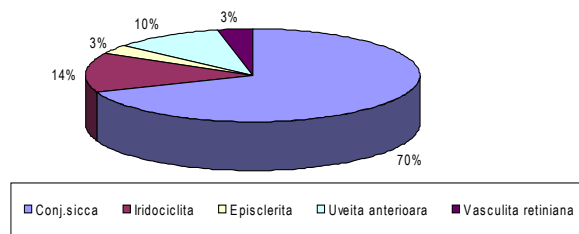


Fig. 4b. Tipul de patologie oculară.

Testul Schirmer

Utilizat în scopul screeningului conjunctivitei sicca, testul Schirmer a fost efectuat la toți subiecții lotului, dar rezultatele nu au fost suficient de concludente. Astfel, am obținut rezultate fals negative; deși acuzele subiective și examenul polului anterior pledau pentru diagnosticul de conjunctivita sicca, secreția lacrimală verificată prin testul Schirmer a fost normală (valoarea a fost peste 20 mm) (tabel nr. V).

Tabel V. Rezultatele la Testul Schirmer.

Testul Schirmer > 20 mm	32
Testul Schirmer <20 mm	51

Ca și rezultat pozitiv s-a considerat prezența a cel puțin unui marker imunologic din setul de analize imunologice a laboratorului de imunologie, ca factor de risc în apariția patologiei oculare.

Au fost luate în considerație doar complicațiile oculare specifice în conformitate cu literatura de specialitate, excluzând patologia oculară comună, de altă etiologie.

Tabel VI. Tabel de contingență pentru parametri imuni/complicații oculare.

Parametri imuni	Complicații oculare		
Mk imunologici	absente	prezente	Grand Total
absenți	23	8	31
prezenți	23	29	52
Grand Total	46	37	83

Din cei 46 de bolnavi fără complicații oculare, 23 nu prezentau markeri imuni. Din cei 37 cu complicații oculare, 29 erau cu markeri imuni prezenți.

Privind eșantionul de 34 pacienți cu diagnosticul de poliartrită reumatoidă, am obținut următoarele rezultate:

Tabel VII. Tabel de contingență pentru Markerii imuni/complicații oculare în PR.

Parametri imuni	Complicații oculare		
Markerii imunologici	absente	prezente	Grand Total
absenți	9	3	12
prezenți	8	14	22
Grand Total	17	17	34

Din lotul bolnavilor cu poliartrită reumatoidă, 17 au prezentat complicații oculare, 17 nu au prezentat (raport

1:1). Din cei 17 cu complicații oculare, 14 au prezentat și markeri imunologici, iar din cei fără complicații oculare, 9 nu au prezentat markeri imunologici.

Discuții

Bolile cu substrat disimunitar, fie ele sistemice sau organo-specifice suscită un interes deosebit, deoarece sunt afecțiuni cu potențial malign, prin determinările la distanță, la nivel de organe și sisteme.

Sunt afecțiuni evolutive cu episoade acute severe și au un prognostic rezervat. Bolnavii prezintă atingeri articulare, cutanate și multiviscerale: vase, inimă, rinichi, musculatură scheletică, sistem nervos, dar și modificări clinic decelabile la nivelul ochiului [2].

Modificările imunologice care traduc o dezordine imunitară sunt: reacții antigen-anticorp, complexe imune circulante, proteina C reactivă, factorul 3, factorul 4 al sistemului complement, imunoglobulinele etc. [3].

Cele mai importante entități nozologice din cadrul bolilor cu substrat imunitar și complicațiile oculare asociate sunt reprezentate de :

I. Boli sistemice (non-organo specifice) cu substrat disimunitar [4]: Lupus eritematos sistemic (LES) - vasculite, retinite; poliartrita reumatoidă (PR) - keratoconjunctivita sicca, episclerita, sclerita nodulară necrozantă, sclerokeratita, scleromalacia; boala Still (poliartrita juvenilă) - uveita anterioară, keratopatia în bandă, cataractă, glaucom; sclerodermia (SD), spondilita anchilozantă (SAP) - uveite anterioare; sindromul Sjogren (SS) - keratoconjunctivita sicca; poliarterita nodoasă (PAN) - vasculite; granulomatoza Wegener (GW) - vasculite, obstrucții de canal nazolacrimar; arterita temporală Horton (AH) - neuropatii optice.

II. Boli organo-specifice cum este oftalmia simpatică caracterizată de prezența uveitei și diabetul zaharat cu complicația sa, retinopatia diabetică [4].

În consecință, complicațiile oculare în contextul amintit sunt redutabile. Există mai multe argumente care justifică studiul complicațiilor oculare din colagenoze:

1.Examenul globului ocular și al anexelor poate fi de ajutor în diagnosticul bolii generale.

2.Potențialele complicații oculare cauzatoare de pierdere a vederii pot fi detectate și prevenite [7].

3.Considerăm că merită studiat modul în care aceste dezordini imunitare (cunoscându-se faptul că bolile de sistem și/sau colagen sunt rezultatul unor dezordini imunitare) duc la implicarea analizatorului vizual și ne orientează asupra fiziopatologiei mecanismelor imune [8].

Numitorul comun al acestor afecțiuni este statusul disimunitar, caracterizat prin apariția diverselor tipuri de anticorpi, a căror prezență poate fi evidențiată și cuantificată [9,10].

• Existența legăturii dintre markerii imunologici și apariția complicațiilor oculare poate fi dovedită statistic prin aplicarea testului Hi pătrat. Astfel s-a obținut, în studiul

prezent pentru:

- bolile reumatice în general: $p=0.013$ – deci există o legătură semnificativă statistic între prezența parametrilor imunologici modificați și apariția complicațiilor oculare;

- poliartrita reumatoidă: $p= 0.031$ – și în acest caz există o legătură semnificativă statistic între prezența parametrilor imunologici modificați și apariția complicațiilor oculare.

- Rata Șansei (Odds Ratio), în intervalul de încredere de 95 %:

- pentru bolile reumatologice în general $OR = 5.25$ (95% CI 1,0-25.2); șansa de a avea complicații oculare este de 2 ori mai mare la cei care dețin markeri imunologici pozitivi, comparativ cu cei care nu au markeri imunologici pozitivi;

- pentru poliartrita reumatoidă $OR= 2.3478$ (95%, CI 1.2-,8.9). Rata șansei de a avea complicații oculare este de 2 ori mai mare la cei care dețin markeri imunologici pozitivi, față de cei care nu au markeri imunologici pozitivi.

Concluzii

Din lotul studiat de 83 de pacienți cu afecțiuni disimunitare, 41% din pacienți au prezentat complicații oculare specifice. Acestea sunt în concordanță în general cu datele din literatura medicală de specialitate.

Un procentaj însemnat din acești pacienți prezentând complicații oculare specifice, atrage atenția atât reumatologilor cât și oftalmologilor asupra necesității investigațiilor complete din punct de vedere imunologic.

Studiul de față insistă asupra utilității efectuării

screeningului imun și oftalmologic în poliartrita reumatoidă, deoarece rezultatele demonstrează existența cu o frecvență dublă a complicațiilor oculare în prezența parametrilor imuni modificați.

Bibliografie

1. Friedlaender M.H. Allergy and Immunology of the Eye, Second Edition, New York, Raven Press 1993
2. Cristea V., Costin N. Crișan M., Olinescu A.; Imunologie Clinică editia a doua, Cluj-Napoca: Casa Cartii de Stiinta, 2002
3. Junie M., Microbiologie Medicală volumul II Parazitologie și Micologie Medicală, Cluj Napoca, Editura Medicală Universitară "Iuliu Hatieganu", 2005
4. Ifrim M. Căpusan I. Morfologia și Patologia Tesutului Conjunctiv, pg 293-315 Bucuresti, Editura Medicală 1983
5. Braunwald E., Hauser S., Fauci A., Longo D., Kasper .D, Jameson J., Harrison's Principles of Internal Medicine , 16th edition: The Immune system in health and disease ,pg.1907-2020, New York, Mc Graw – Hill, Medical Publishing 2001
6. Kanski J. Clinical Ophtalmology A systematic Approach , Fourth Edition, Boston, 1999
7. Roitt I. Brostoff J., Male D., Immunology, Sixth edition , London, Mosby 2001
8. Tsuneyo M. Autoantibodies in Connective Tissue Diseases: Clinical Significance and Analysis of Target Antigens , 10435356 1999 [cited 20.06.2007] 38(7):523-32 Intern Med.;
9. Tsumi E, Lifshitz T, Abu-Shakra M. Eye involvement in rheumatoid arthritis in children and adults 16838903; 2006 [cited 20.06.2007] 145(6):451-6, Harefuah
10. Rosenberg AM, Oen KG. The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis. 276890432 1986 [cited 20.06.2007] 29:797-800. Arthritis Rheum.

INDICATORI CLINICI ȘI BIOUMORALI CU VALOARE PROGNOSTICĂ ÎN MYCOSIS-UL FUNGOIDES

CORINA MIHAELA MOCANU¹, NICOLAE MAIER²

¹Ambulatoriul Dermatovenerologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

²U.M.F. „Iuliu Hațieganu”, Clinica de Dermatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Rezumat

Limfomul primar cutanat descrie un grup de boli limfoproliferative caracterizate prin localizarea limfocitelor neoplazice la nivel cutanat în absența semnelor extracutanate de boală pe o durată de 6 luni de la consultul inițial. Tegumentul este cea mai frecventă localizare a limfoamele extranodale după cea gastrointestinală. Incidența limfoamelor cutanate este de 0,4-0,5/100.000 de locuitori pe an. Două treimi sunt reprezentate de limfoamele cu celule T și, din acestea, majoritatea sunt mycosis fungoides. Deși sunt considerate afecțiuni cu malignitate redusă și durată lungă de supraviețuire, caracterul proteiform al prezentării clinice și histologice fac dificilă diagnosticarea mycosis-lui fungoides. Devine astfel utilă identificarea unor indicatori clinici și bioumorali cu valoare prognostică care să permită aprecierea caracterului evolutiv al acestei afecțiuni.

Cuvinte cheie: limfom cutanat, mycosis fungoides, indicatori bioumorali.

CLINICAL AND BIO-UMORAL INDICATORS WITH PROGNOSTIC VALUE IN FUNGOIDES MYCOSIS

Abstract

Cutaneous lymphoma describes a group of lymphoproliferative disorders characterized by localization of neoplastic T lymphocytes to the skin, in the absence of extracutaneous disease for 6 months from the first medical consultation. The skin is the second most common extranodal site for lymphoma; gastrointestinal sites are the first. The incidence of cutaneous lymphomas is 0,4-0,5/100 000 per year. Approximately two-thirds of primary cutaneous lymphomas are of T-cell origin (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), of which the majority are mycosis fungoides. Although CTCL are low-grade malignancies with long survival, the proteiform character of the clinical and histological presentation makes the diagnosis difficult. Therefore it is important to establish clinical and bio-umoral indicators with prognostic value which can offer data about the evolution of the disease.

Keywords: cutaneous lymphoma, mycosis fungoides, bio-umoral indicators.

Limfoamele cutanate reprezintă un procent de 2% din totalul limfoamelor maligne [1]. Deși sunt afecțiuni rare, sau cel puțin rar diagnosticate, datele reale se pare însă că ar fi mult mai mari decât cele 0,4-0,5/100.000 de cazuri luate în evidență [2,3].

Clasificarea limfoamelor primar cutanate formulată inițial de European Organisation for Research and Treatment

of Cancer (EORTC) în 1997 a fost completată ulterior, apărând în 2005 clasificarea WHO-EORTC [4]. Conform acesteia, limfoamele cele mai frecvente sunt cele cu celule T, mycosis-ul fungoides reprezentând peste 50% din totalul lor. Cu excepția formei sale leucemice (sindromul Sézary - SS), mycosis-ul fungoides este considerat o variantă indolentă [5].

Având în vedere faptul că mycosis-ul fungoides este o afecțiune a cărei evoluție se poate întinde pe durata a ani de zile, scopul lucrării este de a identifica principalii indicatori clinici și bioumorali care permit aprecierea

Articol intrat la redacție în data de: 19.06.2008

Primit sub formă revizuită în data de: 15.03.2009

Acceptat în data de: 16.03.2009

Adresa pentru corespondență: mocanucorina_m@yahoo.com

aspectului evolutiv al bolii, al gravității acesteia precum și al prognosticului acesteia.

Material și Metode

Am luat în studiu un număr de 30 de pacienți cu mycosis fungoides, din care 20 erau de sex masculin și 10 de sex feminin. 12 pacienți proveneau din mediul urban iar 18 din mediul rural. Vârsta pacienților la diagnosticare a fost cuprinsă între 25 și 83 de ani.

Cazurile luate în studiu provin de la pacienți diagnosticați cu mycosis fungoides în diferite stadii de evoluție aflați în evidența Clinicii Dermatovenerologie Cluj-Napoca, a secției de Hematologie a Institutului Oncologic „I. Chiricuță” Cluj-Napoca și a secției de Hematologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș în perioada 1994-2007.

Pacienții au fost investigați anamnestice, li s-a efectuat examenul clinic general pe aparate și sisteme, examenul dermatologic de specialitate, explorările de laborator (screening bioumoral, examinare microscopică a frotiului sanguin în colorație May-Grünwald-Giemsa, flow-citometrie) și paraclinice imagistice (radiografie toracică, ecografie abdominală) pentru depistarea extensiei extracutanate. Investigațiile histopatologice din biopsiile cutanate, ganglionare și osteo-medulare (în colorație hematoxilină-eozină, albastru alcian și PAS) și imunohistochimice (cu anticorpi monoclonali anti-CD3, CD4, CD8, CD30), din aceleași probe biotice, au confirmat și completat diagnosticul permițând stadializarea TNMB a bolii.

În funcție de această stadializare s-a stabilit o conduită terapeutică ce a constat în administrarea de preparate locale (dermatocorticoizi, emoliente, PUVA, caryolisină), dar și preparate chimioterapice de uz sistemic în monoterapie (prednison, lekeran, metotrexat, ciclofosamidă) sau polichimioterapie (protocol CHOP, VCAMP, VCP). La cazurile cu leziuni cutanate suprainfectate sau la cele complicate septicemic s-a intervenit cu antibioterapie locală și generală conform antibiogramelor. Pruritul a fost cupat cu antihistaminice sedative pe cale orală: hidroxizin, romergan, doxepin.

Pentru analiza supraviețuirii am utilizat curba de supraviețuire Kaplan-Meier. Aceasta permite aprecierea eficienței tratamentului, precum și evoluția în timp a populației studiate din punct de vedere a supraviețuirii [6]. Datele au fost analizate statistic folosind programul Analysis Tool Pak din Microsoft Excel 2003 sub Windows XP Professional.

Rezultate

1. Date epidemiologice

La cele 30 de cazuri diagnosticate cu mycosis fungoides raportul bărbați:femei a fost de 2:1 (66,66% bărbați și 33,33% femei). Pacienții proveniți din mediul rural au fost diagnosticați cu această afecțiune într-un

procent mai mare (60%), față de cei din mediul urban (40%).

Media vârstei la debutul bolii (data apariției primelor simptome obiective de boală) a fost de 57,67 de ani, iar media vârstei la data diagnosticării clinice și paraclinice a limfomului (aceasta însemnând și data instituirii unui tratament specific) a fost de 60 de ani.

Repartiția cazurilor de limfom studiate este următoarea: 24 de cazuri de mycosis fungoides (MF) și 6 variante anatomo-clinice (2 mucinoze foliculare cu mycosis fungoides, 1 caz de reticuloză pagetoidă și 3 cazuri de sindrom Sézary - SS).

2. Date clinice

Din punct de vedere a morfologiei patologice cutanate, 23 de cazuri prezentau leziuni eritemato-papuloscumuloase cu aspect psoriaziform, dispuse în placarde cu contur policiclic cu distribuție localizată sau generalizată (76,67%). 10 pacienți (33,33%) asociau noduli cutanați sau subcutanați de 1-2 cm, cu tegument de acoperire de aspect normal sau violaceu, și/sau tumori de dimensiuni variabile (de la 3 cm până la mărimea unui cap de făt), ulcerate și suprainfectate, localizate troncular sau la nivelul scalpului. Eritrodermia s-a descris la 6 din pacienții cu sindrom Sézary și MF eritrodermizat. La doi pacienți cu MF eritrodermizat, eritrodermia a fost post-medicamentoasă.

Aprecierea clinică a ariilor ganglionare a evidențiat adenopatie în 25 de situații (83,33%). Adenopatia generalizată s-a identificat în 15 cazuri (50%), iar asocierea sa cu hepatosplenomegalia a fost pusă în evidență la 5 pacienți (16,67%) aflați în stadii avansate de boală (IVA și IVB). S-a înregistrat adenopatie cervicală în 4 cazuri, inghinală și axilară în alte 3 cazuri. 5 pacienți (1 caz – IA, 3 cazuri – IIA, 1 caz – IIB) nu prezentau adenopatie în momentul diagnosticului (16,67%).

Pruritul, ca simptom subiectiv, a fost întâlnit la 29 de pacienți. A fost simptom unic în 13 cazuri (43,33%), sau a asociat durere la 10 pacienți (33,33%) care prezentau și tumori. La cei 6 pacienți cu eritrodermie (20% din cazuri), pe lângă pruritul deosebit de intens s-a descris îndeosebi senzația de arsură și usturime.

Simptomele B clasice (febră > 38°C nejustificată, transpirații nocturne și scădere în greutate > 10%), identificate în cele 6 situații la primul consult, au aparținut celor 3 pacienți cu SS și la pacienți cu MF stadializați 2 ca IIB și 1 ca IVA. La 4 cazuri erau prezente doar scădere în greutate și transpirațiile profuze (2 cazuri în IVA, 1 caz în IIA și unul în IIB). Pe durata evoluției limfomului, odată cu apariția complicațiilor alți 5 pacienți au asociat simptome B.

3. Date paraclinice

Explorările bioumorale folosite pentru aprecierea agresivității bolii au fost:

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a înregistrat valori peste normal la 26 de pacienți (86,67%), valoarea maximă de 148 mm/h fiind identificată la un

pacient în stadiu IVA.

La 19 cazuri (63,33%) valoarea medie a *lactat-dehidrogenazei* a fost de 639 ui/l cu minime de la 435 ui/l la maxime de 1382 ui/l. Toate cazurile erau stadializate $\geq$ IIB. Valorile cele mai mari aparțineau formelor de MF tumoral, stadializate IIB, III sau IVA.

La 19 limfoame studiate (63,33%), valoarea *eozinofiliei* a fost în medie de 12,84%. Valorile au oscilat între o minimă de 5% întâlnită în stadiu IB și o maximă de 42% înregistrată într-un caz de sindrom Sézary. Eozinofilia a înregistrat valori peste medie la pacienții cu MF eritrodermizat, la sindroamele Sézary, la MF stadiu tumoral sau cu mucinoză foliculară.

În 14 cazuri (41,18%) *hemoglobina* era scăzută, în medie fiind de 10,2 mg%, valorile mici ale sideremiei realizând anemia feriprivă; majoritatea cazurilor erau însă în forme avansate de boală IIB, III sau IV.

La eșantionul examinat 3 pacienți (10%) au prezentat *limfopenie* la prima examinare, la alte 2 cazuri limfopenia instalându-se post-chimioterapie.

Același curs descendent s-a înregistrat și în cazul *proteinogramei*, la care valorile albuminemiei erau scăzute la 10 pacienți (33,33%); în trei situații în stadiul IV de boală valorile γ -globulinelor erau în medie de 9%, datorită reducerii capacității de apărare imună.

Valorile *acidului uric* mai mari (în medie 8,1 mg%) au apărut în cele 3 cazuri de SS.

Examinarea *frotiului sanguin* a permis identificarea limfocitelor atipice la luarea în evidență în 7 situații stadializate astfel: 2 cazuri – IIB, 1 caz – III, 1 caz – IVA și 3 cazuri IVB. Ulterior, în evoluția limfomului alți 7 pacienți au prezentat limfocite atipice în periferie, cu o excepție, toți pacienții fiind decedați la data întocmirii studiului.

La 10 pacienți cu adenopatie palpabilă și leziuni cutanate extinse, *examenul histopatologic* al pieselor biotice ganglionare a diagnosticat în 5 situații limfadenopatie dermatopatică, iar în celelalte cazuri stadia-

lizate III, IVA și IVB identificându-se celule maligne.

Biopsia osteo-medulară (BOM) s-a efectuat la 16 pacienți, evidențiindu-se limfocite cerebriforme în 5 situații: 3 cazuri cu SS, 2 cazuri cu MF IVA. Menționez că, exceptând cele 3 cazuri de SS la care BOM a fost pozitivă la luarea în evidență, celelalte cazuri au prezentat visceralizarea ca și complicație în evoluția limfomului.

4. Stadializare TNM

După explorări clinice și paraclinice, pacienții au fost incluși în *stadii TNM* ce au determinat instituirea unei anumite terapii. Repartiția acestor cazuri este redată în tabelul II.

5. Complicații

Evoluția clinică a pacienților a fost punctată de apariția *complicațiilor* specifice acestei boli. În 5 cazuri s-au identificat *afecțiuni paraneoplazice* (vasculită ulceronecrotică, pyoderma gangrenosum), la 7 pacienți s-a constatat modificarea formei de agresivitate a limfomului (leucemizare, transformare în limfom CD30+), eritrodermii s-a înregistrat în 9 cazuri, septicemii la 12 pacienți, iar anemia la alți 14.

Complicațiile determinate MF (septicemie și/sau leucemizare) și de tratamentul imunosupresor au provocat 16 decese.

O interpretare a supraviețuirii pacienților cu mycosis fungoides studiați folosind *curba de supraviețuire Kaplan-Meier* consecutiv diagnosticării, stadializării și eficienței terapiei este redată în figura 1.

Analiza datelor prelucrate evidențiază o reducere abuptă în primele 6 luni după diagnosticare a numărului de pacienți de sex feminin cu limfom cutanat care au supraviețuit limfomului și complicațiilor acestora cu 40%. Același lucru se constată și la pacienții de sex masculin, dar la aproape un an de la diagnosticare și instituirea terapiei. Femeile par a avea o rată de răspuns mai slabă la terapie sau la apariția complicațiilor, deși limfomul are o predilecție mai mare pentru sexul masculin.

Tabel II. Repartiția cazurilor conform stadializării TNM.

Stadiu	IB	IIA	IIB	III	IVA	IVB
Limfom T	1	7	11	3	5	3

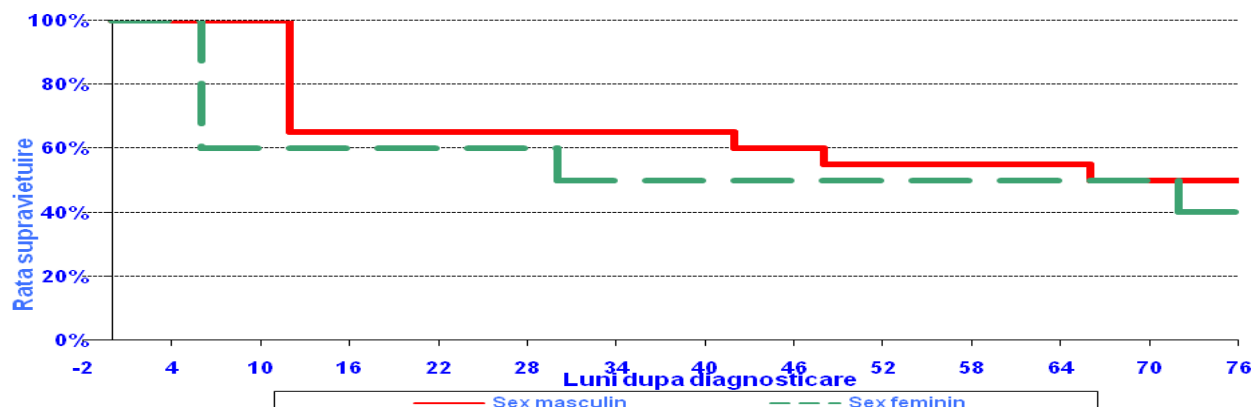


Fig.1. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier pentru limfoamele cu celule T.

Discuții

1. Date epidemiologice

În cazul mycosis-ului fungoides raportul bărbați: femei este de 2:1 (20 de bărbați: 10 femei), lucru ce confirmă datele din literatură [7,8].

Sunt afectați un număr mai mare de pacienți din mediul rural comparativ cu mediul urban, posibil din cauza unui nivel redus de educație sanitară în sectorul rural, diagnosticului eronat sau minimalizării bolii datorită caracterului relativ indolent al simptomatologiei obiective și subiective. Acest lucru explică intervalul mediu de timp de 2,43 ani (aproximativ 20 de luni) între debutul simptomelor și diagnosticul corect al bolii. De altfel media vârstei de debut și de diagnostic a bolii se aliniază datelor furnizate de alte studii [9]. În plus fotoexpunerea cronică acționează ca și element imunosupresor, fiind asociată cu reducerea numărului și funcției celulelor Langerhans cutanate care reprezintă prima barieră imunologică tegumentară [10]. Nu există în literatură date care să facă referire la mediul de proveniență al pacienților.

2. Date clinice

Morfologia lezională este, în general, în primele luni sau ani de boală sub forma maculară, cu pete eritematoase atroifice sau teleangiectatice cu simptomatologie discretă sau absentă; ulterior leziunile devin plăci infiltrate eritemato-papulo-scuamoase cu scuamă variabilă, cu margini bine definite, în configurație arciformă, anulară serpiginoasă sau poliociclică. Sunt localizate de obicei la nivelul trunchiului, distribuite "în costum de baie" (abdomen, coapse, fese, sâni) și la nivelul extremităților, proximal. Extensia lezională și prezența tumorilor este asociată cu încadrarea în stadii avansate TNM, acest lucru semnificând un indicator prognostic negativ.

Încadrarea TNM a pacienților fără adenopatie corespunde stadiilor timpurii de boală, toți pacienții fiind în remisie completă sau parțială a bolii la data întocmirii studiului. Asocierea adenopatiei generalizate cu hepatosplenomegalia apare doar în formele tardive de boală și exprimă în general visceralizarea limfomului, în situația dată toți pacienții decedând. Ca urmare prezența adenopatiei generalizate asociată sau nu cu hepatomegalie sau hepatosplenomegalie semnifică un prognostic infaust, idee sprijinită și de ultimele lucrări științifice [3].

Pruritul poate precede cu ani de zile apariția unui limfom. Un prurit persistent poate fi considerat alarmă pentru un limfom ocult [4]. El **însoțește leziunile cutanate**, intensitatea lui fiind proporțională cu gravitatea leziunilor (discret sau absent în faza maculară, mai mult sau mai puțin intens în faza tumorală sau eritrodermică și violent cu accese paroxistice în faza leucemică).

În acest studiu se remarcă faptul că prezența simptomelor de tip B, deși nu sunt specifice limfoamelor cutanate, este legată direct de stadializarea afecțiunii și apariția lor conferă un prognostic negativ pentru pacient.

3. Date paraclinice

Deși sunt nespecifice pentru MF valorile mari ale VSH-ului, sau cele scăzute ale hemoglobinei, limfocitelor sau proteinogramei denotă starea de deficit imun al pacientului.

Datele obținute din examinarea clinică și corelarea informațiilor cu cele din laborator sunt confirmate de literatură. Valorile obținute prin dozarea acidului uric, la fel ca și ale LDH-ului, sunt mari în formele de limfom cu tumori gigante sau când acesta are un curs biologic agresiv [13].

Pacienții care au avut eozinofilii mari au decedat prin septicemie sau leucemizare, eozinofilia fiind astfel un indicator cu valoare prognostică negativă. Procentul de pacienți depistați cu eozinofilie a fost de 55,88% din cazuri, valoare mult mai mare decât cea de 20% înregistrată în alte studii [14], explicabilă prin diagnosticarea unor forme avansate de boală.

Apariția celulelor maligne în periferie semnifică selecția unor sușe agresive ce scapă mecanismelor imune ce încearcă limitarea procesului neoplazic; toți pacienții cărora li s-au identificat limfocite cerebriforme (celule Sézary) în frotiul sanguin au decedat la data întocmirii studiului. Deci, indiferent de numărul celulelor atipice/mm³, punerea lor în evidență printr-o probă de laborator simplă dar fiabilă semnifică un prognostic infaust [3].

Toți pacienții cărora li s-a depistat BOM pozitiv sunt decedați la data întocmirii studiului, deci visceralizarea se asociază cu un prognostic infaust, la fel ca și în alte studii [4,15].

4. Stadializare

Interpretarea datelor arată că *majoritatea cazurilor sunt diagnosticate în forme tardive de boală (adică $\geq$ IIA), când există leziuni cutanate extinse sau au apărut tumorile*. În formele avansate reacția imună a pacientului este alterată, răspunsul la terapie este mai slab, iar rata complicațiilor provocate de imunosupresie sau medicație este mai mare.

5. Complicații

Alterarea echilibrului între limfocitele Th1 și Th2 cu creșterea producției de citokine tip Th2 determină reducerea imunității mediate celular, lucru tradus prin deteriorarea răspunsului antitumoral și a reactivității imune antimicrobiene, virale sau micotice [14,16].

La cazurile studiate, infecțiile au fost determinate de germeni condiționat patogeni (Acinetobacter, Serratia, Stafilococ epidermidis), dar și de floră agresivă intraspitalicească ce a colonizat tumorile ulcerate sau leziunile de grataj. Răspunsul imun alterat cu apariția septicemiei confirmă datele din literatură și anume faptul că peste 50 % dintre decesele din limfoamele cu celule T sunt provocate de Stafilococul aureu și Pseudomonas Aeruginosa [15,17].

Important la analiza curbei de supraviețuire Kaplan-Meier este *identificarea unui interval critic cuprins între 6 și 12 luni pentru pacienții cu MF*, interval de timp în care are loc administrarea curelor locale sau generale terapeutice.

Depășirea acestui interval critic pare să condiționeze o supraviețuire mai lungă a pacientului. Acest interval depinde însă de statusul imun al pacientului, de schema terapeutică administrată și de apariția complicațiilor.

Concluzii

MF afectează cu predilecție bărbații, predominant din mediul rural, posibil datorită efectului imunosupresor al fotoexpunerii cronice. Intervalul mediu de timp între debutul bolii și diagnosticul ei este de aproximativ 20 de luni, pruritul și extensia lezională fiind principalele simptome pentru care pacientul solicită consultul medical. Indicatorii clinici cu valoare prognostică negativă sunt: extensia lezională, prezența tumorilor, a mucinozei foliculare, adenopatia generalizată +/- hepatomegalie, hepatosplenomegalie, prurit, prezența simptomelor de tip B. Indicatorii paraclinici cu valoare prognostică negativă sunt: valorile mari ale LDH, eozinofiliei, acidului uric, identificarea de limfocite atipice în periferie sau BOM. Stadializarea TNMB $\geq$ IIA are de asemenea valoare prognostică negativă. Complicațiile septicemice și leucemizarea sunt cele mai frecvente cauze de deces în MF, intervalul critic fiind cuprins între 6 și 12 luni de la diagnostic.

Bibliografie

1. Oltean G., Simu G. Limfoamele maligne, Ed. Veritas, Buc 1997;258.
2. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al.: EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood 1997 Jul 1; 90(1): 354-71.
3. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M et al. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group Guidelines for the Management of Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. Br J Dermatol 2003;149(6):1095-1107.
4. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al.: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105(10): 3768-85.
5. Kim JE, Hess S, Richardson SK et al: Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. Clin Invest. 2005; 115(4): 798-812.
6. Curba Kaplan-Meier. Informatică Medicală și Biostatistică – lucrări practice pentru doctoranzi. UMF Carol Davila, București, 2007;48-55.
7. Parry EJ, Stevens SR, Gilliam AC et al. Management of cutaneous lymphomas using a multidisciplinary approach. Arch Dermatol, 1999; 135:907-11.
8. Glass LF, Keller KL, Messina JL. Cutaneous T-cell Lymphoma. Cancer Control J 1998; 1(5): 870-82.
9. Zackheim H, Amin S, Kashani-Sabet M et al. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. J Am Acad Dermatol. 1999;40: 418-425.
10. Murphy FG. Histology of the Skin. Lever's Histopathology of the Skin, eight ed, edited by Elder D et al. Lippincott Raven Publ. Philadelphia 1997;3:5-114.
11. McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 21ed, Saunders Elsevier Publ. Philadelphia 2007; 258-9.
12. Pinter-Brown L. Mycosis fungoides: article last updated june 28, 2006; eMedicine Specialties > Medicine, Ob/Gyn, Psychiatry, and Surgery> Hematology.
13. Yawalkar N, Ferenczi K, Jones DA. Profound loss of T-cell receptor repertoire complexity in cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2003;102:4059-4066.
14. Tancrede-Bohin E, Ionescu MA, De la Salmonière P. Prognostic Value of Blood Eosinophilia in Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. Arch Dermatol. 2004;140:1057-1061.
15. Fung AM, Murphy JM, Hoss DM et al: Practical Evaluation and Management of Cutaneous Lymphomas. J Am Acad Dermatol 2002; 46(3): 325-57.
16. Lee BN, Duvic M, CK Tang. Dysregulated Synthesis of Intracellular Type 1 and Type 2 Cytokines by T Cells of Patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma. Clin Diagn Lab Immunol. 1999; 6(1): 79-84.
17. Latkowski J, Heald P. Cutaneous T-cell Lymphomas in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, by Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K et al, sixth ed., The McGraw-Hill Comp, Inc 2003; 2 (157): 1537-80.

ASPECTE CLINICO-BIOLOGICE ȘI EVOLUTIVE ÎN BETA-TALASEMIA MINORĂ

MIRUNA ANTONESEI¹, SORINA DOMNIȚA¹, IOAN VICTOR POP²

¹Catedra de Medicină de Familie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

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

Rezumat

Scopul lucrării este de a evidenția criteriile importante în diagnosticul formelor minore de beta-talasemie.

A fost studiat un lot de 15 pacienți diagnosticați cu beta-talasemie minoră în Centrul Clinic de Diagnostic și Tratament și într-un cabinet de medicină de familie.

Rezultatele au arătat în toate cazurile reducerea exprimată a valorilor volumului eritrocitar mediu (VEM) ($65,77 \pm 3,36$ fl) și hemoglobinei eritrocitare medii (HEM) ($20,69 \pm 1,2$ pg), în discordanță cu gradul anemiei, toți pacienții având forme ușoare de anemie (Hb medie = $11,55 \pm 1,05$ g/dl). 40% dintre pacienți au avut valori normale ale concentrației medii a Hb/eritrocit și un procent de 46,6% dintre pacienți au prezentat poliglobulie. Toți pacienții au avut valori crescute ale Hb A2, acesta constituind criteriul de includere în studiu. Majoritatea pacienților (53%) au urmat anterior diagnosticului tratamente cu fier.

În concluzie, hipocromia și microcitoza exprimate, în discordanță cu gradul anemiei și rezistența la tratamente repetate cu fier, ar trebui să ne atragă atenția și să analizăm posibilitatea prezenței unei hemoglobinopatii.

Cuvinte cheie: anemie, beta-talasemie, diagnostic, electroforeza hemoglobinei.

CLINICAL-BIOLOGICAL AND EVOLUTIVE ASPECTS IN MINOR BETA THALASSEMIA

Abstract

The purpose of this paper is to highlight the important criteria in the diagnostic of minor forms of beta thalassemia.

The study has been conducted on a number of 15 patients diagnosed with minor beta thalassemia at the Clinical Center for Diagnostic and Treatment and in a family clinic.

The results have shown for each of the cases a significant drop in the values of mean corpuscular volume (VEM) ($65,77 \pm 3,36$ fl) and mean corpuscular hemoglobin (HEM) ($20,69 \pm 1,2$ pg), in contrast with the severity of the anaemia, all patients presenting light forms of anaemia (mean hemoglobin = $11,55 \pm 1,05$ g/dl). 40% of the patients had normal values of the mean corpuscular hemoglobin concentration and 46,6% of the patients had shown polyglobulie. All patients had raised values of Hb A2, this being the criteria to be included in the study. Most of the patients (53%) have undergone – previous to being diagnosed – treatments with iron.

In conclusion, expressed hipocromia and microcitosis, unlike with the level of anaemia and the resistance to repeated treatment with iron, should draw our attention and make us analyse the possibility of the presence of a minor form of beta thalassemia.

Keywords: anaemia, beta-thalassemia, diagnosis, hemoglobin electrophoresis.

Introducere

β talasemiile sunt boli genetice cu transmitere autosomal recesivă. Fiind hemoglobinopatii cantitative, defectul molecular are ca rezultat absența lanțurilor β globinice (β^0) sau reducerea sintezei acestor lanțuri (β^+), rezultând fenotipuri variate [1].

WHO a estimat că aproximativ 5% din populația globului este purtătoare de diferite hemoglobinopatii și că se nasc anual aproximativ 370000 de homozigoți sever afectați sau heterozigoți compuși [2].

Comparativ cu țările mediteraneene, β talasemia nu reprezintă o afecțiune comună în România (poate și datorită faptului că este subdiagnosticată), dar pentru o boală genetică prevalența ei este însemnată (0,5%) [3].

În practica medicală curentă este important diagnosticul corect al formelor minore de β talasemie, pentru a evita confuziile de diagnostic cu alte forme de anemie hipocromă, microcitară (cea mai comună dintre ele fiind anemia feriprivă) și pentru posibilitatea acordării sfatului genetic. Nu se vor prescrie astfel tratamente inutile și repetate cu preparate de fier, cu posibile consecințe nedorite din cauza supraîncărcării organismului cu fier, iar sfatul genetic specific în funcție de momentul în care este acordat (copilărie, adolescență, premarital, preconcepțional, antenatal), va putea preveni nașterea unui copil cu β talasemie majoră.

Ca urmare, **scopul lucrării** este de a evidenția criteriile importante în diagnosticul formelor minore de β talasemie, utile pentru diferențierea de alte anemii hipocrome, microcitare.

Material și metodă

S-a luat în studiu un lot de 15 pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 49 ani diagnosticați cu β -talasemie minoră într-un cabinet de pediatrie din Centrul Clinic de Diagnostic și Tratament din Cluj-Napoca, în perioada 2001-

2006 (11 pacienți) și într-un cabinet de medicină de familie, în perioada 2007-2008 (4 pacienți). Studiul a fost de tip longitudinal prospectiv, metoda de lucru cuprinzând:

- examenul clinic (consemnându-se sexul, vârsta în momentul stabilirii diagnosticului și tratamentele anterioare cu fier)
- investigații paraclinice: - examinări hematologice: hemoglobină-Hb, hematocrit-Ht, număr de hematii-H, indici eritrocitari (volumul mediu eritocitar-VEM, hemoglobina eritocitară medie-HEM), reticulocite;
- examinări biochimice: sideremie, feritină, electroforeza Hb, ale cărei valori crescute au fost criteriul de includere în studiu.

Evoluția a fost urmărită prin controale clinice și paraclinice efectuate bianual.

Pentru analiza statistică a rezultatelor s-a folosit programul EXCEL.

Rezultate

Afecțiunea a fost identificată mai frecvent la sexul masculin (Fig. 1).

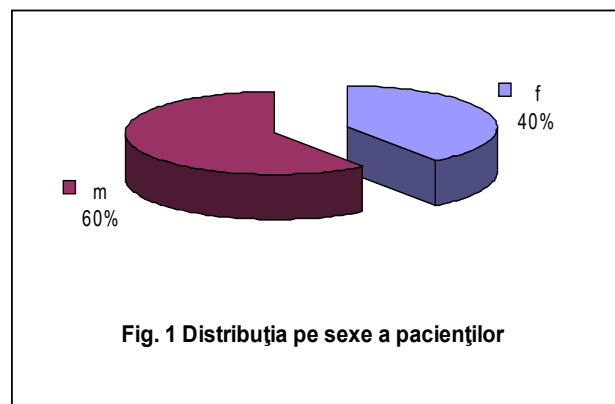
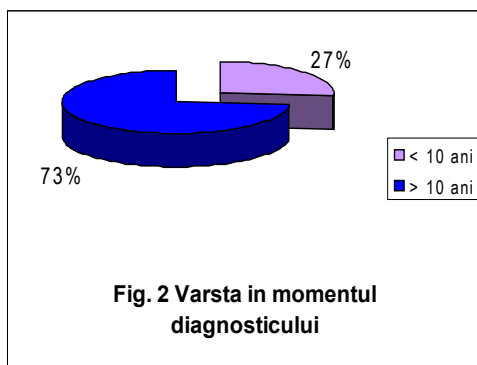


Fig. 1 Distribuția pe sexe a pacienților

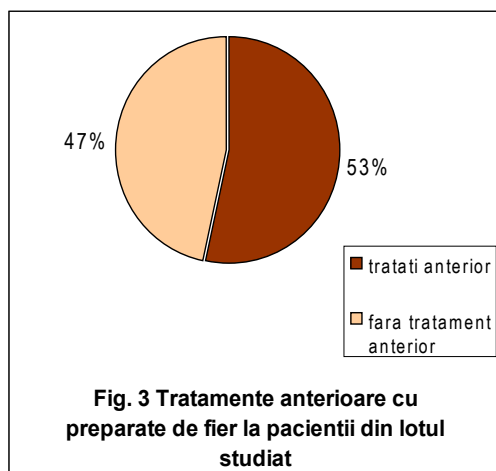
Tabel I. Principalele date clinice și paraclinice pentru pacienții din lotul studiat.

Nr. Crt.	Sex	Vârsta (ani)	Hb (g/dl)	H ($\times 10^3$) /mm ³	VEM (fl)	HEM (pg)	CHEM (g/dl)	Sideremie (μ g/dl)	Hb A ₂ (%)
1	F	10	10,7	5480	61,9	19,5	31	70	6,4
2	M	8	10,0	4580	69,4	21,8	31,4	95	4,34
3	M	6	10,0	4710	66,2	21,2	32,1	93	4,3
4	M	15	11,7	5820	69,9	20,1	28,7	43	4,3
5	M	15	12,2	6090	70,3	20	28,5	97	4,5
6	M	5	11,7	4900	72	23,8	31,9	93	4,6
7	M	15	12,0	6210	64,6	19,3	29,9	139	5,7
8	F	12	10,1	5100	64,3	19,8	30,8	63	5,5
9	M	17	12,6	6250	62,6	20,2	32,2	104	4,5
10	M	4	11,6	5740	63,9	20,2	31,6	110	5,9
11	F	15	12,8	6180	67,2	20,7	30,8	45	4,5
12	F	49	12,09	6050	61,57	20	32,49	51	3,7
13	M	29	13,5	6040	66,1	22,4	33,8	124	4
14	F	31	10,9	5210	64,7	20,09	32,3	108	4,6
15	F	27	11,4	5560	61,9	20,5	33,1	185	6,5

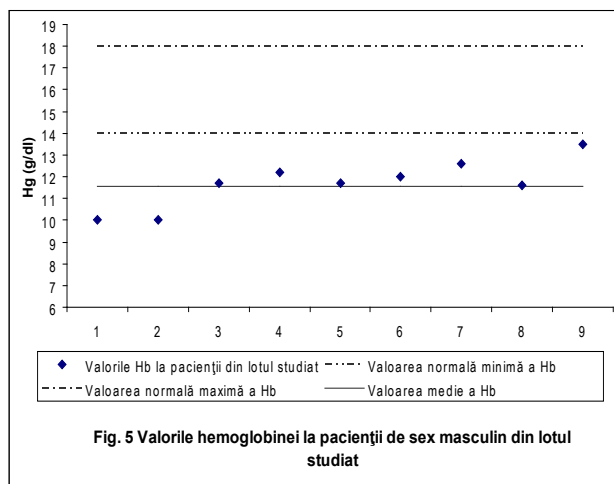
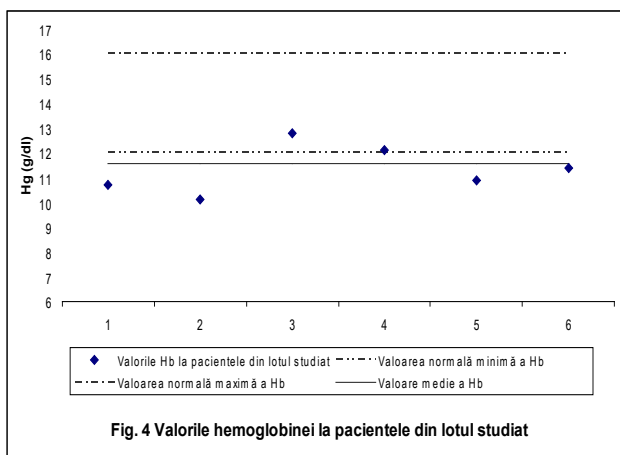
Diagnosticul a fost stabilit tardiv, după vârsta de 10 ani la 73% dintre pacienți, patru cazuri fiind diagnosticate la adulți (> 27 ani) (Fig. 2).



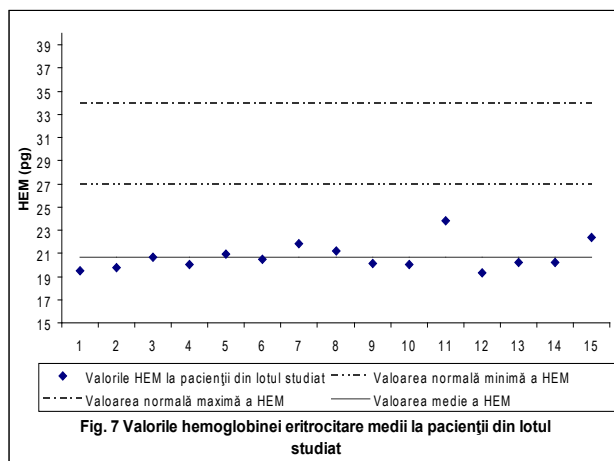
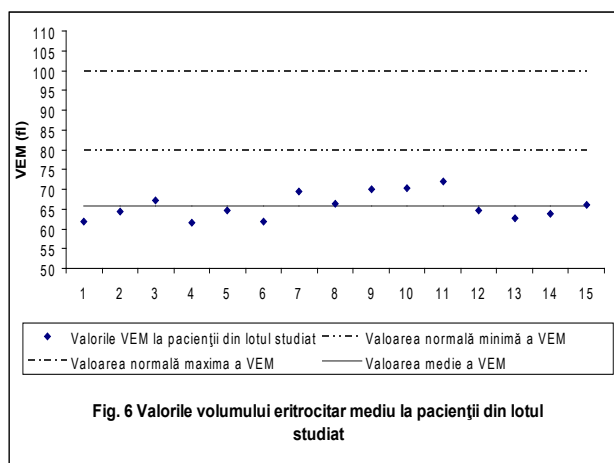
53% dintre pacienți au primit anterior tratamente repetate cu preparate de fier per os (Fig. 3).



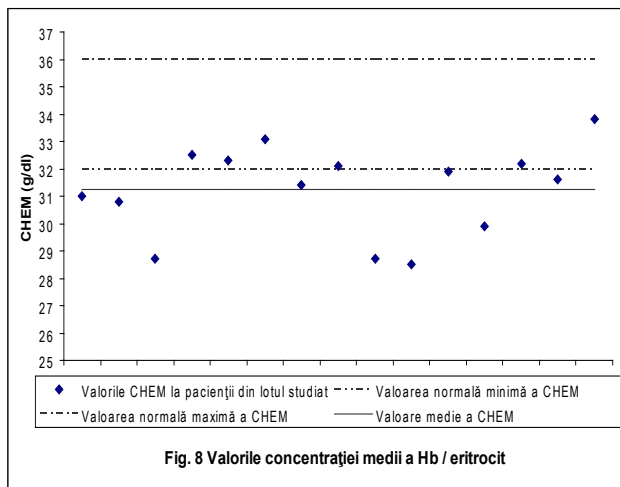
Toți pacienții au prezentat forme ușoare de anemie (Hb medie = $11,55 \pm 1,05$ g/dl) (Fig. 4-5).



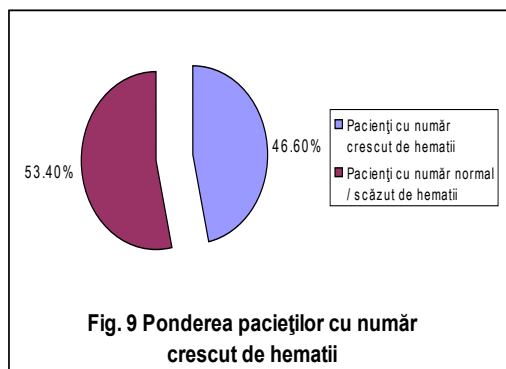
S-a observat în toate cazurile reducerea exprimată a valorilor VEM ($65,77 \pm 3,36$ fl) și HEM ($20,69 \pm 1,2$ pg), în discordanță cu gradul anemiei (Fig. 6-7).



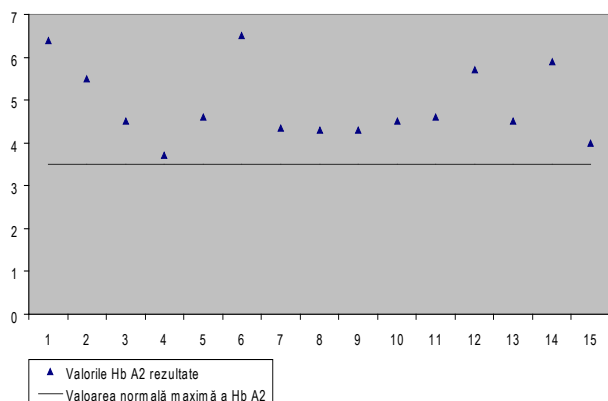
9 pacienți au avut CHEM sub valoarea normală, restul de 6 pacienți au prezentat valori normale (Fig. 8).



În 46,6% din cazuri numărul de hematii a fost crescut (Fig. 9).



Electroforeza Hb a arătat valori crescute ale Hb A₂ în toate cazurile (Hb A₂ medie = 4,96±0,76%), constituind criteriul principal de diagnostic pozitiv (Fig. 10).



Sideremia a fost scăzută în momentul diagnosticului la 2 pacienți, alți 2 prezentând valori scăzute ale acesteia pe parcursul evoluției.

Confirmarea transmiterii intrafamiliale s-a făcut la 73,3% din pacienți.

Discuții

Afecțiunea a fost diagnosticată mai frecvent la sexul masculin. Aceasta se poate datora faptului că diagnosticul de anemie feriprivă nu este comun la bărbați și identificarea unei anemii (chiar și o formă ușoară) la un subiect de sex masculin ridică probleme de diagnostic diferențial.

La pacienții din lotul studiat, valorile mult scăzute ale VEM și HEM, în discordanță cu valorile Hb, Ht, valorile normale sau ușor scăzute ale CHEM, valorile normale sau chiar crescute ale numărului eritrocitelor, au ridicat suspiciunea unei beta-talasemii minore.

Valorile scăzute ale sideremiei nu trebuie să constituie un criteriu de excludere al unei beta-talasemii, deoarece studiul prezentat a demonstrat că în evoluție talasemiile se pot asocia cu o sideremie scăzută, din acest motiv, dar și pentru evidențierea unei eventuale supraîncărcări cu fier a organismului, fiind utilă dozarea feritinei serice.

Vârsta înaintată în momentul diagnosticului (ajungându-se, în unele cazuri ca boala să fie descoperită la adulți), sugerează că boala este subdiagnosticată, existând încă mulți purtători ai mutației care nu își cunosc țara genetică și la care sfatul genetic ar fi util.

Motivele de întârziere a diagnosticului în perioada copilăriei sunt:

- tabloul clinic și hematologic asemănător cu cel al anemiei feriprive, cea mai frecventă boală hematologică a copilului [4] și considerarea tuturor anemiilor hipocrome ca fiind feriprive, fără a se acorda atenție tuturor aspectelor hematologice;
- lipsa urmăririi corecte a evoluțiilor anemiilor sub tratament; o evoluție nesatisfăcătoare ar trebui să ridice probleme de diagnostic diferențial, inclusiv cu hemoglobinopatiile;
- accesibilitatea redusă pentru investigații specifice (feritina, electroforeza Hb, diagnosticul molecular).

Diagnosticul precoce al unei beta-talasemii previne tratamentele inutile cu preparate de fier și consecințele acestora [5]. Este cunoscut faptul că încărcarea excesivă cu fier a organismului crește riscul infecțiilor și are efect catalizator asupra eliberării de radicali de oxigen, cu rol în inflamație, carcinogeneză, ateroscleroză și trombogeneză. Hiposideremia din timpul sarcinii pare a reprezenta, la fel ca și hemodiluția, o adaptare la riscul determinat de starea de hipercoagulabilitate din graviditate, contribuind, de asemenea, la reducerea riscului infecțiilor și mutagenității în țesuturile cu proliferare intensă ale fătului [6]. Gravidele cu beta-talasemie ar trebui urmărite atent de către medicul de familie în colaborare cu medicul ginecolog, prevenirea

supraîncărcării cu fier și dozarea feritinei pentru a vedea depozitele de fier ale organismului. Ar trebui evaluat statusul hematologic al soților acestor pacienți și acordat sfatul genetic în funcție de rezultat.

Pe plan mondial se consideră că numai asigurarea resurselor pentru tratamentul pacienților nu este suficientă, dacă rata copiilor afectați continuă să crească [7], astfel încât trebuie făcute eforturi pentru prevenirea apariției cazurilor de beta-talasemie majoră, cel puțin până la definitivarea cercetărilor legate de o posibilă vindecare a bolii prin inducerea farmacologică a sintezei Hb F și inducerea unei gene normale a beta globinei în celula stem cu ajutorul unor vectori retrovirali [8].

Cazurile diagnosticate în cabinetul de medicină de familie ne fac să credem că Programul Național de Evaluare a Stării de Sănătate ar fi fost un bun moment de evaluare a hemoleucogramelor populației, putând astfel cu cheltuieli incluse în acest program să se realizeze o primă selecție a cazurilor cu caracteristicile hematologice prezentate în lucrare, urmând ca acești pacienți să fie investigați în continuare pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului.

Concluzii

În formele ușoare de anemie hipocromă microcitară, principalele elemente care pledează pentru diagnosticul de beta talasemie minoră sunt: rezistența la tratamentul cu fier, hipocromia și microcitoza exprimate, în discordanță cu gradul anemiei, precum și valorile normale sau crescute

ale sideremiei. În aceste condiții următoarea etapă de diagnostic ar trebui să fie electroforeza Hb. Cel puțin în cazurile cu valori ale Hb A₂ la limita superioară a valorilor normale investigațiile ar trebui completate cu diagnosticul molecular.

Bibliografie

1. Tierney LH, McPhee SJ, Papadakis MA: Diagnostic și tratament în practica medicală, Ed. Științelor Medicale, București, 2001, 402-403.
2. Weathall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG: The Hemoglobinopathies. În: The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition, vol III, McGraw-Hill Companies, 2001, 4571.
3. Tălmaci R, Traeger-Synodinos J, Kanavakis E, Coriu D, Colita D, Gavrilă L: Scanning of β -globin gene for identification of β -thalassemia mutation in Romanian population, J Cell Mol Med, 2004;8(2):232-240.
4. Cloșan ED: Anemiile copilului, Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2004, 136-140.
5. Tierney LM, McPhee SL, Papadakis MA: Diagnostic și tratament în practica medicală, Ed. Științelor Medicale, București, 2001, 402-403.
6. Hollan S, Johansen KS: Adequate iron states and the nil nocere principle, Haematologica, 1993, 25 (2): 69-84.
7. Galanello R, Eleftheriou A, Traeger-Synodinos J, Old J, Petrou M, Agastiniotis M: Prevention of Thalassaemias and other Haemoglobin Disorders. Vol I, Thalassaemia International Federation Publication, 2005, 10-16.
8. Catlin A.J: Thalassemia: The Facts and the Controversies, Pediatr Nurs, 2003;29(6): 447-451.

POLIMORFISMELE ALA-9VAL (MN-SOD2) ȘI ARG213GLY (EC-SOD3) ȘI RISCUL PENTRU APARIȚIA VITILIGO-ULUI

LUCIA MARIA PROCOPCIUC, ILEANA OLTEANU

Catedra de Biochimie Medicală, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere. Vitiligo este o boală depigmentantă cu etiologie complexă. Stressul oxidativ reprezintă unul dintre factorii posibili care intervin în determinismul bolii. Scopul acestui studiu este de a testa rolul enzimelor implicate în stressul oxidativ, superoxid dismutazele (SOD) 2 și 3 în apariția depigmentării la populația românească cu vitiligo.

Obiective. Studiul frecvenței polimorfismelor Ala-9Val (rs 4880) al genei Mn-SOD2 și Arg213Gly (rs 8192291) al genei EC-SOD3 la un grup de 51 pacienți cu vitiligo și 50 subiecți control din județele Cluj, Sălaj, Maramureș.

Metodă. Identificarea genotipului pentru cele două variații genetice s-a făcut prin metoda PCR-RFLP. Pentru testarea asocierii alelice și genotipice dintre polimorfismele studiate și vitiligo s-a utilizat testul Fisher Exact.

Rezultate. Distribuția alelelor și genotipurilor arată asociere semnificativă între polimorfismul rs 8192291 și vitiligo și o lipsă de asociere în cazul polimorfismului rs4880. În cazul polimorfismului rs 8192291, alela T a fost semnificativ mai frecventă în grupul vitiligo (48.1%) comparativ cu lotul control (30%), $p=0.0192$ și de asemenea genotipul TT a fost mai frecvent în grupul pacienților (17.6%) decât în lotul control (6%), $p=0.034$. În cazul polimorfismului rs 4880, atât asocierea alelică, dar și cea genotipică nu au arătat semnificație statistică ($p<0.05$).

Concluzii. Rezultatele obținute indică asocierea dintre plimorfismul Arg213Gly și vitiligo și sugerează implicația genei SOD3 în etiopatogeneza depigmentării pe populația studiată. Lipsa de asociere dintre polimorfismul Ala9Val și vitiligo arată că, pe subiecții testați, gena SOD2 nu mediază susceptibilitatea pentru vitiligo.

Cuvinte cheie: vitiligo, Mn- SOD2, EC-SOD3, PCR- RFLP, polimorfism.

ALA-9VAL (MN-SOD2) AND ARG213GLY (EC-SOD3) POLYMORPHISMS AND THE RISK FOR VITILIGO

Abstract

Introduction. Vitiligo is a depigmentative disease with a complex etiology. Oxidative stress is one of the possible factors which interferes in the determinism of the disease. The aim of this study is to test the role of the enzymes involved in the oxidative stress, superoxide dismutases (SOD) 2 and 3 in the apparition of depigmentation at the Romanian population with vitiligo.

Objectives. Study of the frequency of Ala-9Val (rs 4880), Mn-SOD2 and Arg213Gly (rs 8192291) of EC-SOD3 gene polymorphisms in a 51 patients' group with vitiligo and 50 control subjects from Cluj, Sălaj, Maramureș counties.

Method. The identification of the genotype for the two genetic variations has been made through PCR-RFLP method. For testing the allelic and genotypical association between the studied polymorphisms and vitiligo it has been used the Fisher Exact Test.

Results. The distribution of the alleles and genotypes show significant association between rs 8192291 polymorphism and vitiligo and a lack of association in the case of rs4880 polymorphism. In the case of rs 8192291 polymorphism, T allele was significant more frequent in the vitiligo group (48.1%) in comparison with the

control group (30%), $p=0.0192$ and also TT genotype was more frequent in the group of patients (17.6%) than in the control group (6%), $p=0.034$. In the case of rs 4880 polymorphism, both the allelic association and the genotypical one have not shown statistical significance ($p<0.05$).

Conclusions. The obtained results show the association between Arg213Gly polymorphism and vitiligo and suggest the involvement of SOD3 gene in the ethiopathogenesis of depigmentation on the studied population. The lack of association between Ala9Val polymorphism and vitiligo show that on the tested subjects, the SOD2 gene doesn't mediate the susceptibility for vitiligo.

Keywords: vitiligo, Mn- SOD2, EC-SOD3, PCR- RFLP, polymorphism.

Introducere

Vitiligo este o leucomelanodermie dobândită, progresivă, cu determinism autoimun, caracterizată prin distrucția melanocitelor de la nivelul epidermului interfolicular, având ca rezultat apariția leziunilor depigmentate inestetice. Studii de genetică statistică propun pentru vitiligo un mecanism de transmitere plurigenic multifactorial, având ca bază interacțiunea unor gene de susceptibilitate cu factori trigger (stress, infecții, expunere la radiații ultraviolete, traume cutanate locale). O mărturie a implicării factorului genetic în vitiligo o reprezintă apariția bolii la rudele pacienților (aproximativ 20% din cazuri au cel puțin o rudă de gradul I afectată) [1-5].

La mecanismul de producere al bolii, incomplet elucidat până în prezent, contribuie în proporții variate, mai mulți factori printre care și apariția radicalilor liberi, acumularea radicalilor peroxid (ipoteza stress-ului oxidativ); această ipoteză este susținută în vitiligo de identificarea în melanocitele și keratinocitele tegumentului afectat și neafectat a unor nivele scăzute ale enzimei catalaza, sugerând un stres major cauzat de generarea epidermică de H_2O_2 (Schallreuter, 1991). De asemenea, nivele crescute ale enzimei superoxid dismutaza au fost raportate în eritrocitele pacienților cu vitiligo [6].

Aproximativ 1-5% din oxigenul organismului este eliberat sub formă de ioni superoxidici (O_2^-) și peroxid de hidrogen (H_2O_2) [7]. Superoxid dismutazele (SOD) sunt enzime responsabile de detoxifierea organismului de radicali superoxidici prin transformarea acestora în oxigen (O_2) și apă oxigenată [8]. SOD sunt metaloenzime și se prezintă sub 3 forme izoenzimice: SOD care conține mangan este localizată mitocondrial (Mn- SOD2- cromozomul 6q25.3), în timp ce celelalte două forme care conțin CuZn au localizare citoplasmatică C-SOD (21q22.11) și respectiv extracelulară (EC- SOD3- cromozomul 4p16.3–q21). Transversia T/C în exonul 2 al genei Mn-SOD2 determină substituția alaninei (GCT) cu valină (GTT) în poziția 9 a peptidei semnal (C/T- Ala9Val); această mutație este asociată cu schimbarea conformației

enzimei și alterarea transportului Mn-SOD2 în mitocondrie [9]. Substituția Arg în poziția 213 cu Gly (C/T- Arg213Gly) din gena EC-SOD3 nu afectează activitatea enzimei, dar influențează concentrația enzimei în ser. Prin urmare pacienții cu genotip TT au o concentrație crescută a EC-SOD3 în ser și un risc crescut de progresie a stresului oxidativ [10].

Obiective: Studiul frecvenței polimorfismelor din gena Mn-SOD și EC-SOD la pacienții cu vitiligo din județele Cluj, Sălaj, Maramureș; explorarea implicării acestor polimorfisme în patogeneza vitiligo-ului.

Material și metodă

Pacienți

Studiul de față include 51 pacienți, 20 de sex masculin (39.21%) și 31 de sex feminin (60.78%). Vârsta lor medie a fost de 46.67 ani (DS 19.2). Examinarea lor precum și a subiecților control a fost efectuată de Dr. Stanca Birlea, diagnosticul de vitiligo fiind stabilit pe baza criteriilor clinice și excluderii altor leucodermii (pitiriazis verzicolor, hipopigmentația din eczemă, depigmentări/hipopigmentări posttraumatice, etc).

Distribuția bolilor autoimune raportate de către pacienții cu vitiligo a fost după cum urmează: 5 (9.61%) au avut tiroidită autoimună, 4 (7.69%) poliartrită autoimună, 2 (3.84%) lupus eritematos sistemic și câte un caz (1.92%) a avut gastrită autoimună, alopecia areata, diabet zaharat insulino-dependent cu debut la vârstă adultă. Identificarea acestor afecțiuni s-a efectuat pe baza unui chestionar aplicat fiecărui pacient la momentul consultației.

Selecția pacienților și a grupului de control, precum și colectarea probelor de sânge au fost efectuate în ambulatorul Departamentului de Dermatologie al Spitalului județean Zalău; subiecții control reprezintă pacienți care s-au prezentat la consultație pentru alte afecțiuni dermatologice decât vitiligo și la care s-au exclus alte afecțiuni autoimune. Determinările de biologie moleculară s-au efectuat la Catedra de Biochimie Medicală a Universității de Medicină și Farmacie din Cluj de către Dr. Lucia Procopciuc.

Studiul a fost aprobat de către Comisia de etică a Universității Cluj-Napoca, iar participanții și-au dat consimțământul scris pentru participarea la acest studiu.

Articol intrat la redacție în data de: 17.09.2008

Acceptat în data de: 25.09.2008

Adresa pentru corespondență: luciamariaprocopciuc@yahoo.com

Metodă

ADN-ul genomic a fost extras din leucocite periferice utilizând un kit de extracție Qiagen (SIGMA). Pentru amplificare au fost utilizate următoarele perechi de primeri: 5'- ACCAGCAGGCAGCTGGCGCCGG-3' și 5'-GCGTTGATGTGAGGTTCCAG-3' pentru polimorfismul Ala-9Val din Mn- SOD2 și 5'-CGCCAGGCGCGGGAACACTCAG-3' și 5'-GGCGGACTTGCACTCGCTCTCG-3' pentru polimorfismul Arg213Gly din EC-SOD3 [11,12]. **Fragmentele de interes** de 107pb și respectiv 63pb au fost amplificate prin PCR într-un termocycler Eppendorf. Volumul de reacție a fost 25μl și a cuprins 25ng ADN, 200mM dNTP, 1.5mM MgCl₂, 0.2μM primeri (Ala-9Val) și 0.3μM primeri (Arg213Gly), 0.4U *Taq polimerază*. Reactivii au provenit de la SIGMA cu excepția primerilor care au fost furnizați de SIGMA GENOSYS. Probele au fost inițial denaturate 10 minute la 95°C, etapă urmată de 35 cicluri de amplificare care au cuprins denaturare 30 secunde la 94°C, hibridare primeri 30 secunde la 60°C (Ala-9Val) și respectiv 62°C (Arg213Gly), elongare primeri 1 minut și 30 secunde la 72°C. Programul de amplificare s-a finalizat cu o etapă de elongare de 5 minute la 72°C. Producții obținute prin amplificare au fost supuși digestiei cu enzimele de restricție, *Cac8I* (Ala-9Val) și respectiv *MwoI* (Arg213Gly). Enzimele au provenit de la New England Biolabs. Producții digestiei enzimatice au fost vizualizate prin electroforeză în gel de agaroză 3% colorat cu BET 10mg/ml.

În urma digestiei enzimatice alela normală C (Ala9Val- rs 4880) formează trei fragmente de 87, 14 și 6pb, în timp ce alela mutantă T (Ala9Val- rs 4880) formează două fragmente de 93 și 14pb. Alela normală C (Arg213Gly- rs 8192291) formează prin digestia enzimatică un fragment nedigerat de 63pb, în timp ce alela mutantă T (Arg213Gly-

rs 8192291) formează două fragmente de 28 și 35pb.

Analiza statistică

Pentru testarea asocierii alelice s-a utilizat testul Fisher Exact cu (tabel 2X2), iar pentru asocierea genotipică s-a folosit Testul Fisher Exact cu extensia Freeman-Halton (tabel 3X2). Corecția pentru teste multiple s-a făcut cu metoda Bonferroni, considerând 2 teste independente (au fost testate 2 polimorfisme). S-a calculat riscul relativ, odds ratio (OR) și intervalul de confidență (95%IC). Semnificația statistică a fost considerată pentru $p < 0.05$.

Rezultate

În studiul de față, polimorfismele testate nu au deviat de la echilibrul Hardy-Weinberg, valorile p în grupul control fiind de 0.382 pentru polimorfismul C/T - Ala9Val (rs4880) și de 0.594 pentru polimorfismul C/T - Arg213Gly (rs8192291).

Așa cum este documentat în Tabelul 1, în cazul polimorfismului rs 8192291 frecvența alelei T este semnificativ crescută în grupul pacienților (48.1%), comparativ cu grupul control (30%) (Fisher Exact test, valoarea corectată a lui $p=0.0192$). De asemenea, variația genotipului homozigot TT între grupul pacienților (17.6%) și grupul control (6%) diferă semnificativ (Fisher Exact test, extensia Freeman Halton valoarea corectată a lui $p=0.034$).

În cazul polimorfismului rs 4880, alela T a fost mai frecventă în grupul pacienților comparativ cu grupul control (36.3% versus 28%), dar diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0.230$). Menționăm de asemenea lipsa semnificației statistice ($p=0.305$) în ceea ce privește variația genotipului TT între lotul pacienților (11.8%) versus lotul control (4%) (tabel 1).

Tabel 1. Distribuția alelelor și genotipurilor pentru polimorfismele rs4880 și rs 8192291 la pacienții cu vitiligo și grupul control.

Polimorfism	Nr alele (frecvență)		Nr genotipuri (frecvență)		
	C	T	CC	CT	TT
<u>rs 4880 (C/T)</u>					
Pacienți (N=51)	65 (63.7)	37 (36.3)	20 (39.2)	25 (49.0)	6 (11.8)
Controli (N=50)	72 (72.0)	28 (28.0)	24 (48.0)	24 (48.0)	2 (4.0)
OR	1.46 (0.80-2.65)				
p	0.230		0.305		
<u>rs 8192291 (C/T)</u>					
Pacienți (N=51)	53 (51.9)	49 (48.1)	11 (21.6)	31 (60.8)	9 (17.6)
Controli (N=50)	70 (70.0)	30 (30.0)	23 (46.0)	24 (48.0)	3 (6.0)
OR	2.15 (1.21-3.84)				
p	0.0192		0.0034		

Discuții

Vitiligo este o afecțiune dermatologică dobândită, necontagioasă, cu o frecvență de aprox. 0.5% în diferite grupuri etnice (Nordlund and Ortonne, 1998) [13,14]. Se prezintă sub forma unor plăci albe, de obicei simetrice cu evoluție progresivă (Majumder et al., 1993; Tobin et al., 2000) [15,16].

Studiul de față identifică o asociere între polimorfismul Arg213Gly (rs8192291) pe populația românească studiată. După cunoștințele noastre, asocieri între polimorfismele superoxid dismutazei și vitiligo nu au fost studiate până în prezent. O altă afecțiune autoimună cu care polimorfismul Arg213Gly a fost descris în asociere, o reprezintă diabetul tip 1. Distribuția genotipurilor (Arg/Arg-46%, Arg/Gly-48%, Gly/Gly-6%) în grupul de control este asemănătoare celor prezentate de către Chistyakov (2001) (Arg/Arg-38.6%, Arg/Gly-54.5%, Gly/Gly-6.8%) [17].

În acest studiu nu am identificat asociere alelică sau genotipică a polimorfismului Ala9Val (rs4880) cu vitiligo, deși, a fost raportată implicarea acestui polimorfism în diabetul de tip 1. De asemenea date din literatură menționează lipsa de asociere a polimorfismului Ala9Val cu lupusul eritematos sistemic.

Substituția Ala (GCT) cu Val (GTT) în poziția 9 a peptidei semnal din Mn-SOD2 (Ala-9Val) determină modificări conformaționale ale enzimei. SOD cu Ala în poziția 9 are o structură secundară de alfa-helix, în timp ce SOD cu Val în poziția 9 are conformație de foaie beta. Transportul în mitocondrie al variantei SOD-Val este mai puțin eficient decât al variantei SOD-Ala, ceea ce determină modificări ale activității enzimei la nivel mitocondrial. Mai mult, SOD cu Val în poziția 9 este prezentă în concentrație redusă în mitocondrie, ceea ce explică rezistența scăzută la stresul oxidativ a pacienților cu această variantă [18].

Varianta EC-SOD3 cu Gly în poziția 213 este asociată cu concentrație serică crescută a enzimei ca urmare a disocierii enzimei de la suprafața endoteliului celular. Prin urmare concentrația redusă a acesteia la nivelul peretelui vascular este asociată cu un risc crescut de progresie al stresului oxidativ la pacienții cu varianta TT.

Concluzii

Rezultatele studiului nostru sugerează implicarea genei SOD3 în etiopatogeneza vitiligo-ului. Studiul de față exclude asocierea între polimorfismul genei SOD2 și apariția vitiligo-ului. Considerăm de interes testarea acestor polimorfisme pe grupuri numeroase de pacienți, pentru a verifica aceste ipoteze.

Bibliografie

1. Le Poole I.C., Das P.K., Van Den Wijngaard RMJGJ, et al.: Review of the ethiopathomecanism of Vitiligo: A Convergence

theory. *Experimental Dermatology*, 1993, 3, 145-153

2. Schallreuter K.U., Lemke R., Brandt O., et al.: Vitiligo and Other Diseases: Coexistence or True Association? *Clinical and Laboratory Investigation. Dermatology*, 1994, 188, 269-275

3. Spritz R.A., Alkateeb A., Fain P.R., et al.: Epidemiology of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Caucasian Probands and Their Families. *Pigment Cell Res* 16,1-8

4. Nordlund J.J.: The Epidemiology and Genetics of Vitiligo. *Clinics in Dermatology*, 1997, 5, 875-878

5. Spritz R.A. The genetics of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun*, 2008, 10, 244-57

6. Hazneci E., Karabulut A.B., Ozturk C., et al. A comparative study of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities and nitrate levels of vitiligo patients, *Int J Dermatol* 2005; 44:636-40

7. Turrens J.F., Boveris A.: Generation of superoxide anion by the NADH dehydrogenase of bovine heart mitochondria. *Biochem J* 1980, 191, 421-427

8. Nomura K., Imai H., Koumura T., et al.: Involvement of mitochondrial phospholipids hydroperoxide glutathione peroxidase as an antiapoptotic factor. *Biol Signals Recept*, 2001, 10, 81-92

9. Rosenblum J.S., Gilula N.B., Lerner R.A.: On signal sequence polymorphisms and diseases of distribution. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1996, 93, 4471-4473

10. Sandstrom J., Nilsson P., Karlsson K., et al.: 10-fold increase in human plasma extracellular superoxid dismutase content caused by a mutation in heparin-binding domain. *J Biol Chem*, 1994, 269, 19163-19166

11. Ichimura Y., Habuchi T., Tsuchiya N., et al.: Increased risk of bladder cancer associated with a glutathione peroxidase 1 codon 198 variant. *The Journal of Urology*, 2004, 172, 728-732

12. Kinnula V.L., Lehtonen S., Koistinen P., et al.: Two functional variants of the superoxide dismutase genes in Finnish families with asthma. *Thorax*, 2004, 59, 116-119

13. Bolognia J.L., Pawelek J.M.: Biology of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol*, 1988, 19, 207-255

14. Mosher D.B., Fitzpatrick T.B., Hori Y., et al. (eds): *Dermatology in General Medicine*, McGraw Hil, New York, 1993, p903

15. Majumbder P.P., Nordlund J.J., Nath S.K.: Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol*, 1993, 129, 994-998

16. Tobin D.J., Swanson N.N., Pittelkow M.R., et al.: Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo. *J Pathol*, 2000, 191, 407-416

17. Chistyakov D.A., Savost'anov K.V., Zotova E.V., et al.: Polymorphisms in the Mn-SOD and EC-SOD genes and their relationship to diabetic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *MBC Med Genet*, 2001, 2-4

18. Van Landeghem G.F., Tabatabaie P., Kucinkas V., et al.: Ethnic variation in the mitochondrial targeting sequence polymorphism of Mn-SOD. *Hum Ered*, 1999, 49,190-193

Suport financiar: Acest studiu a fost realizat prin finanțarea unui grant CNCSIS cu titlul: "Studiul genelor mutante catalaza, superoxid dismutaza, glutation peroxidaza și CTLA4 la pacienții cu vitiligo din județele Maramureș, Cluj, Sălaj"

HISTOPATHOLOGIC OUTCOME OF NEOADJUVANT IMAGE-GUIDED THERAPY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

HORIA MARIN¹, MICHAEL C. SOULEN²

¹Clinica de Radiologie, UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

²University of Pennsylvania, Department of Radiology, Philadelphia, USA

Abstract

Neoadjuvant image-guided therapies comprises all locoregional treatment administred to hepatocellular caricinoma patients in order to maintain eligibility during liver transplantation waiting time: transcatheter arterial chemoembolization (TACE), selective internal radiation therapy (SIRT), chemical alcohol injection (CAI), radio frequency ablation (RFA).

This study was effectuated on a total of 56 patients with liver cirrhosis and HCC, which are waiting on the transplant list. Were identified 80 lesions and were treated by TACE (12 nodules), SIRT (16 nodules), CAI (6 nodules), RFA (24 nodules) and combined – TACE followed by CAI/RFA- (22 nodules). Imaging control was made by computed tomography (CT) or contrast magnetic resonance imaging (MRI). According to imaging appearance, compared with imaging study before treatment, the results were interpreted as such: tumor regression, identical size and tumor progression. The treated HCC nodules were analyzed by pathology at the time of liver transplantation.

The follow up was made clinically, biologically (alpha-fetoprotein (AFP) level, and imaging at one month after treatment and every 3 months after transplantation.

The average time between treatments up the transplantation was 79.5 days. Residual tumor or tumor progression at index nodule level was proven in 14 patients; 8 patients had new lesions.

At the pathological control on the excised livers, viable residual tumor was identified in 54/56 treated nodules at the moment of transplant. On pretransplant imaging followup 38 of 68 nodules were stable or in regression.

Contrast imaging exams have a tendency of underestimating viable tumor fraction of the treated lesions and can omit new tumor sites.

Neoadjuvant therapy are palliative unable to provide a cure for HCC. They are useful by improving outcomes and represents a bridge to liver transplantation.

Keywords: *hepatocellular carcinoma, interventional radiological treatments, chemoembolization, radiofrequency ablation.*

REZULTATELE MORFOPATOLOGICE ALE TERAPIEI LOCO-REGIONALE GHIDATĂ RADIOLOGIC ÎN CANCERUL HEPATOCELULAR

Rezumat

Tratamentele locoregionale ghidate radiologic au ca scop încetinirea dezvoltării tumorilor hepatice, în vederea menținerii eligibilității pacienților pentru un transplant hepatic. Metodele folosite în acest studiu au fost: chemoembolizarea arterială transcater (TACE), radioembolizarea (SIRT), tratamente percutane: ablația chimică cu alcool (CAI) sau cu radiofrecvență (RFA).

Studiul s-a efectuat pe un lot de 56 pacienți cu ciroză hepatică și hepatocarcinom (HCC), care erau incluși pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic. La cei 56 pacienți s-au identificat 80 de noduli și au fost tratați prin TACE (12 noduli), SIRT

(16 noduli), CAI (6 noduli), RFA (24 noduli) și prin TACE urmată de CAI sau RFA (22 noduli). Controlul imagistic s-a efectuat prin tomografie computerizată (CT) sau prin rezonanță magnetică nucleară (MRI), imaginile fiind captate în faza arterială. În funcție de aspectul imagistic al leziunii înaintea tratamentului, rezultatele au fost interpretate ca regresie tumorală, dimensiuni identice sau creștere tumorală. Ficatul explantat a fost analizat prin secționare pentru a identifica nodulii de HCC. Urmărirea s-a făcut clinic, biologic (nivelul alfa fetoproteinei, AFP) și imagistic la o lună după terapie și ulterior la interval de 3 luni.

Durata medie de timp între momentul tratamentului și transplant a fost de 79.5 zile. Progresia tumorii s-a evidențiat la 20 bolnavi; la 8 pacienți au apărut leziuni noi.

Examenul histopatologic al ficatului excizat a identificat tumora reziduală viabilă în 54 din 56 bolnavi tratați, deși imagistic 38 din 68 noduli erau în remisie sau de aceeași dimensiune. Examinările imagistice au tendința de a subevalua rata tumorii viabile și pot omite apariția de noi leziuni.

Aceste metode sunt procedee paliative care nu pot vindeca cancerul hepatic; ele sunt însă folositoare, influențând evoluția și pot fi considerate o punte în așteptarea transplantului de ficat.

Cuvinte cheie: cancer hepatocelular, terapie intervențională radiologică, control imagistic, ficat explantat.

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) continues to be one of the most common lethal malignancies worldwide, and the prognosis for patients with HCC is generally poor. HCC incidence has doubled in the last two decades and it is continually increasing. The therapy consists of surgical ablation; however, surgery is limited by altered liver function and high tumor recurrence rate [1]. Liver transplantation remains the only curative treatment for HCC, with over 70% 5 year survival rate and less than 20% with tumor recurrence, in patients who meet transplant criteria. The criteria are similar in USA (UNOS - United Network for Organ Sharing) and UE (Milan) [2]: one tumor nodule under 5 cm or up to three tumor nodules, none of them larger than 3 cm. Waiting time for transplantation ranges between 6 to 12 months, with an exclusion rate up to 30-40% yearly, both in UE and USA [3]. Research has showed [4] that, if these patients are included, the global surviving rate for untreated HCC patients is not influenced by liver transplant with a waiting time longer than 6-10 months. Under similar circumstances, the hemi-hepatectomy survival rate is better than with liver transplantation [5]. In order to minimize exclusion rate from transplant lists and decrease the risk for tumor recurrence on transplanted liver, interventional radiology treatments, such as transarterial chemoembolization (TACE), selective intraarterial radiotherapy - radioembolization (SIRT), as well as percutaneous procedures such as alcohol ablation (CAI) or radiofrequency ablation (RFA) have been offered for these patients. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is considered the main treatment for unresectable HCC [6].

Neoadjuvant therapy represents any loco regional treatment administrated in order to maintain patient eligibility during liver transplantation waiting time.

The main objective of our research was to evaluate the neoadjuvant therapeutical options and their effect on HCC outcome. Therefore we attempted to determine the HCC neoadjuvant treatment efficiency by the analysis of surgically excised specimens. Secondly, we evaluated the accuracy of the imagistic control of the treatments outcomes using pathologic exams as a standard.

Materials and Methods

This is a one center retrospective study, made in the University of Pennsylvania Hospital, Philadelphia, PA, USA. Clinical data for all the liver transplant recipients with neoadjuvant therapy between 1996 and 2004 was evaluated. We identified 56 patients with 80 lesions. All the patients had been diagnosed with liver cirrhosis by liver biopsy. The etiology of cirrhosis was viral (viral hepatitis B - 6 patients, viral hepatitis C - 34 patients, HBV + HCV two patients), alcoholic cirrhosis in 8 patients, mixed (alcohol + HCV) - 2 patients and crypto genetic in 4 patients (see table 1).

The lesions were solitary for 38 patients with a diameter range of 2.2-5 cm and multiple lesions for 18 patients, with a diameter range of 1.1-6 cm. The UNOS criteria was not met for 4 patients, for who were transplanted before 2002 - since when UOS criteria were used. The waiting time on the transplant list from the neoadjuvant therapy initiation date was between 1 and 392 days, with a median of 79.5 days.

Therapeutic strategies

The following rules were applied for the choice

Articol intrat la redacție în data de: 15.07.2008

Acceptat în data de: 13.03.2009

Adresa pentru corespondență: horiamarin@gmail.com

Table 1. Etiology of hepatic cirrhosis.

Etiology	HBV	HCV	HBV+HCV	ETOH	ETOH+HCV	Crypto genetic
Number of patients	6	34	2	8	2	4

of treatment. The standart treatment regimen was chemoembolization followed by radiofrequency ablation at 24 hours. For lesions under 3cm diameter, the only treatment was RFA. Percutaneous ablation was not used in unaccessible lesions and multiple (3) lesions. Therasphere radioembolization was used as an alternative to TACE in cases with contraindication (TIPS) or according to patient's choice. Chemical ablation (ethanol or acetic acid) was used for lesions visible only on RM. The treatments applied for patients' groups are showing in table 2.

Table 2. Neoadjuvant treatment used on our patients.

Endovascular treatment	Nodules	Patients
Chemoembolization (TACE)	12	8
Radioembolization	16	8
Percutaneous chemical ablation (CA)	6	4
Radiofrequency (RFA)	24	20
Combined: TACE followed by CA/RFA	22	18(2/16)

Three patients had more than one treatment because of tumor progression at imaging control. The follow up was made clinically, biologically (alpha-fetoprotein AFP levels) and imaging at 1 month after treatment and every 3 months up to transplantation.

Imaging control was made by CT or MRI, with arterial phase imaging, to evaluation of nodule progression or recurrence. Arterial phase lesions (residual nodules) and new lesions were identified, with 3D measuring. According to imaging appearance, compared with imaging study before treatment, the results were interpreted as such:

- tumor regression, if there were no new nodules, if there was a decrease in lesions size, or if there was no contrast enhancement;
- stable disease identical size, partial tumor necrosis, without new nodules;
- tumor progression, if there was proliferation at the periphery of treated lesion, an increase in lesion size, or new lesions.

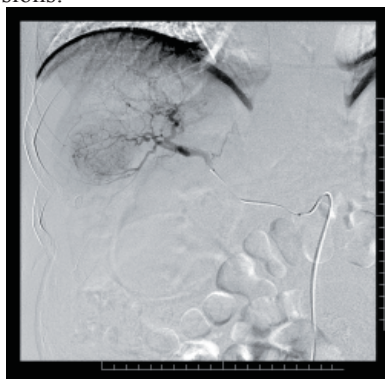


Figure 1. Selective hepatic arteriogram (arterial phase) in a patient with HCC.



Figure 2. Arterial phase CT of the lesion.

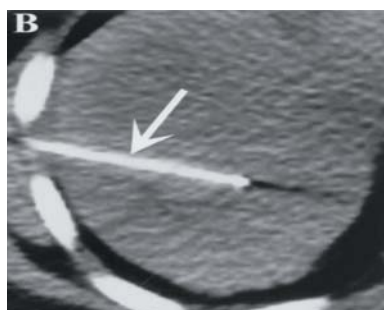


Figure 3. Radiofrequency ablation of a small hepatocellular carcinoma under CT guidance.

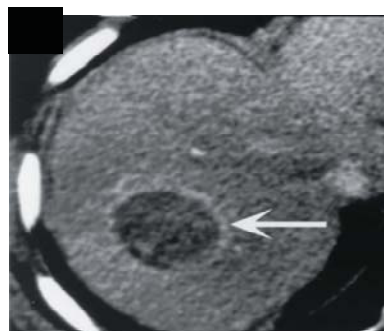


Figure 4. Axial arterial phase contact – enhanced CT image obtained 15 min after RFA.

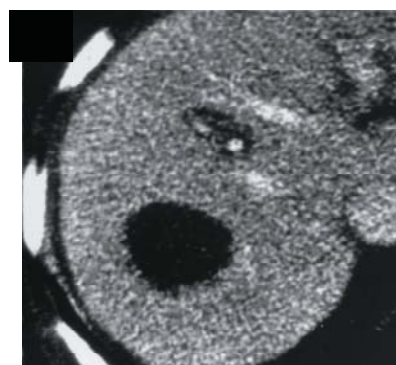


Figure 5. Axial arterial phase contact – enhanced CT image obtained 6 months after RFA.



Figure 6. Axial arterial phase contrast – enhanced CT image obtained 3 years after RFA.

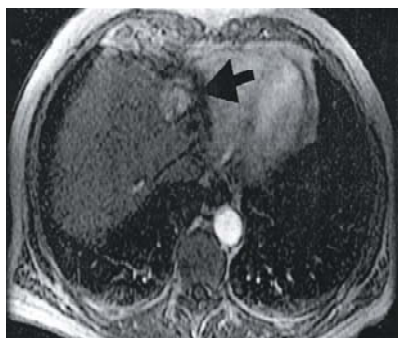


Figure 7. Arterial phase MRI of the liver demonstrating a subcapsular enhancing HCC.

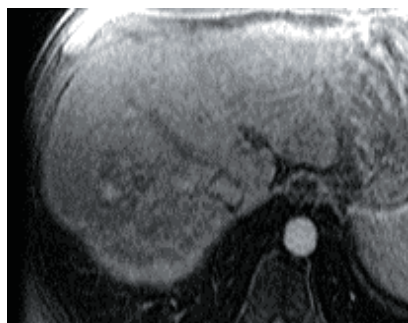


Figure 8. The same lesion, after therapy (TACE).

Pathology analysis of excised liver: The excised liver was analyzed by sectioning at 0.5 cm width in order to identify HCC nodules. The following parameters were assessed: viability (% of tumor necrosis); satellite lesions; locoregional and vascular invasion; new lesions.

Results

A number of 64 treatments in 56 patients were completed. TACE-RFA combination was considered one treatment. The mean time interval between treatments up to transplantation was 79.5 days, with one patient receiving transplantation next day after chemoembolization treatment and one patient waiting 395 days for a matching donor. The average time between introduction of patients on transplant lists and treatment is variable, considering that

certain patients were listed initially with liver cirrhosis, but later diagnosed (imagistic/biochemically) with HCC while others were listed with HCC from the beginning. Imaging control was made at least at one month from treatment.

Only 46 of 56 patients had imaging follow up, at 30-385 days after therapy. The remaining 10 patients (16 nodules) received transplantation in the first 30 days. Residual tumor or tumor progression at index nodule level was proven in 20/46 patients; 8/46 had new lesions, totally 28/46 patients (60.5%).

Residual contrast enhancement was identified in 36 (52%) of 68 followed nodules. Twenty out of 68 nodules (28%) increased in size, but did not exceed the UNOS threshold (coagulation necrosis following RFA was not taken into account).

Table 3. Imaging results after neoadjuvant therapy.

Treatment method	Nodules/patient	Progression	Stable	Regression	New nodules
TACE	10/8	6	3	1	2
SIRT	10/6	2	4	4	2
CAI	5/5	2	2	1	2
RFA	16/12	4	5	7	0
TACE +RFA	27/15	6	17	4	2

Pathology results: Viable residual tumor was identified in 70 of 80 treated nodules (87.5%). The global necrosis percentage, defined as the report between necrosis volume and nodule volume was 70%.

Twenty-two of the treated hepatocarcinomas, even with over 70% necrosis had satellite lesions or microvascular invasion. Six patients had macroscopic extrahepatic extension or tumor thrombosis of the portal vein (2 cases); in 4/6 of cases originating from treated HCC, two cases originated from a new lesion (table 4).



Figure 9. A small HCC after radiofrequency ablation.

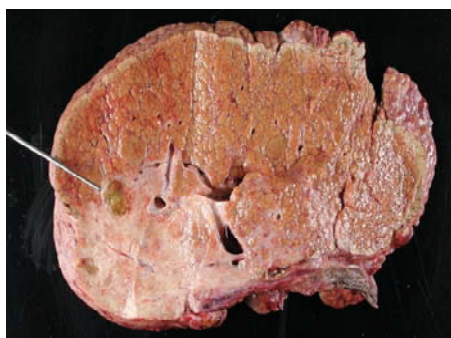


Figure 10. Macroscopic view of the resected liver.

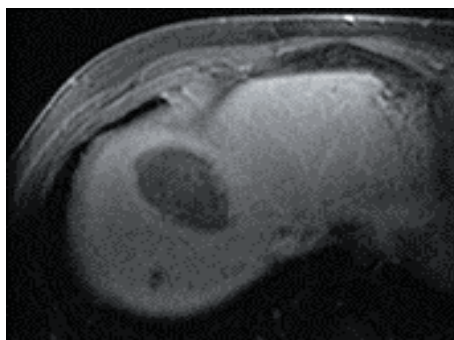


Figure 11. Chemical ablation (CAI).



Figure 12. Macroscopic view of the resected liver.

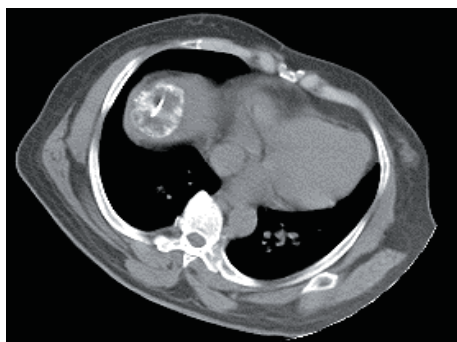


Figure 13. Hepatic CT scan of the lesion after TACE (demonstrating Ethiodol uptake) during CT guided RFA.



Figure 14. Macroscopic view of the resected liver.

In our study, 54/56 patients had viable tumor in excised liver at the moment of the transplant. Imaging control was false negative in 15/46 patients in viable tumor identification or new nodule detection.

Survival: Survival without tumor recurrence after transplantation was 85% (48 patients) on a mean follow-up time of 15 months (1-61 months). Six patients developed HCC on transplanted liver/ lung metastasis and 2 patients died from medical complications of transplantation.

Discussion

Liver transplantation is the curative treatment for HCC, because in addition to tumor removal, it removes the liver tissue with multifocal HCC potential. The efficiency of transplantation in cases of tumors < 5cm or less than 4 lesions under 3cm has been proven by several authors [1,20-22]. The timeframe up to transplantation is a major prognostic factor for HCC patients. Generally, this period is increasing due to the fact that an increasing number of donors are always required [29]. The interventional neoadjuvant treatment has a bridge effect by delaying or inhibiting tumor progression [30]. This technology is palliative and is not a definitive effective treatment for HCC, as shown in our pathology study.

Chemoembolization is the most used neoadjuvant method, with a small complication rate [31-33] and without increasing risk of hepatic artery thrombosis after transplantation [34]. The survival benefit was demonstrated in randomized studies [35] and metaanalysis [36]. Although necrosis rate in the literature is 56-100% [37-39], there is a chance of heterotopic recurrence even in cases with complete necrosis. Despite all treatments, the majority of lesions have demonstrated either residual tumor or satellite nodules. This was proven by our study also. Residual tumor is not a contraindication for transplant as long as transplant criteria are respected. In the case of neoadjuvant treatment, its efficiency remains to be proven. One retrospective study [9] has shown an increase of survival of patients with up to 6.5 cm lesions 85.9% compared with the literature control group (51%). In our study the survival rate was 89.28%, similar with the literature data. This data needs further confirmation by prospective randomized studies.

Our study is retrospective, monocentered, with a relatively small sample size. Not all the patients had imaging exams in order to identify residual lesions. The small number of patients in each group and the absence of a control group does not allow statistic analysis of different neoadjuvant therapy efficiency.

Conclusions

Although locoregional therapy has been proven to be effective in HCC progression control while waiting transplantation, viable residual tumor or distance tumors were identified in the majority of patients. This does not preclude successful liver transplantation. Contrast imaging exams have a tendency of underestimating viable tumor fraction of the treated lesions and can omit new tumor sites.

Bibliography

1. Bismuth H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. *J Hepatol* 2000; 32: 208-224.
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
3. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123-128.
4. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM et al. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33: 1073-1079.
5. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-1440.
6. Soulen MC. Chemoembolization of hepatic malignancies. *Oncology (Williston Park)* 1994; 8: 77-84.
7. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917.
8. Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol* 2003; 38(Suppl 1): S136-149.
9. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403.
10. Huppert PE, Lauchart W, Duda SH, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas: which factors determine therapeutic response and survival? *Rofo* 2004; 176: 375-385.
11. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993; 188: 79-83.
12. Nakao N, Uchida H, Kamino K et al. Determination of the optimum dose level of lipiodol in transcatheter arterial embolization of primary hepatocellular carcinoma based on retrospective multivariate analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17: 76-80.
13. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H et al. Iodized oil in the portal vein after arterial embolization. *Radiology* 1988; 167: 415-417.
14. Kobayashi S, Nakanuma Y, Terada T et al. Postmortem survey of bile duct necrosis and biloma in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization therapy: relevance to microvascular damages of peribiliary capillary plexus. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1410-1415.
15. Vogl TJ, Schroeder H, Trapp M et al. Multi-sequential arterial chemoembolization of advanced hepatocellular carcinomas: computerized tomography follow-up parameters for evaluating effectiveness of therapy. *Rofo* 2000; 172: 43-50.
16. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-108.
17. Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 1995; 76: 1737-1746.
18. Tacke J. Percutaneous radiofrequency ablation - clinical indications and results. *Rofo* 2003; 175: 156-168.
19. Siperstein AE, Gitomirski A. History and Technological aspects of radiofrequency thermoablation. *Cancer* 2000; 6 S239.
20. Organ LW. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol* 1976-1977; 39: 69-72.
21. Goldberg SN, Gazelle GS, Halpern EF et al. Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size. *Acad Radiol* 1996; 3: 2122-18.
22. Pereira PL, Trubenbach J, Schmidt D. Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges. *Rofo* 2003; 175: 20-27.
23. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226: 441-451.
24. Tacke J, Mahnken A, Roggan A et al. Multipolar radiofrequency ablation: first clinical results. *Rofo* 2004; 176: 324-329.
25. Cha CH, Lee FT Jr, Gurney JM, et al. CT versus sonography for monitoring radiofrequency ablation in a porcine liver. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 705-711.
26. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC et al. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000; 88: 2452-2463.
27. Gaffke G, Gebauer B, Gnauck M, et al. Potential advantages of the MRI for the radiofrequency ablation of liver tumors. *Rofo* 2005; 177: 77-83.
28. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. *Eur J Ultrasound* 2001; 13: 149-158.
29. Annual Report of the U.S. Scientific Registry of Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network: Transplant Data 1989-2002. Rockville, MD: HHS/HRSA/OSP/DOT, 2003.
30. Maluf D, Fisher RA, Maroney T, et al. Non-resective ablation and liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC): safety and efficacy. *Am J Transplant* 2003; 3: 312-317.
31. Kan Z. Dynamic study of iodized oil in the liver and blood supply to hepatic tumors. An experimental investigation in several animal species. *Acta Radiol Suppl* 1996; 408: 1-25.
32. Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, et al. Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. *Radiographics* 1998; 18: 605-619.
33. Caturelli E, Siena DA, Fusilli S, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with

cirrhosis: evaluation of damage to nontumorous liver tissue-long-term prospective study. *Radiology* 2000; 215: 123-128.

34. Richard HM 3rd, Silberzweig JE, Mitty HA et al. Hepatic arterial complications in liver transplant recipients treated with pretransplantation chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000; 214: 775-779.

35. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-1171.

36. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442.

37. Wong LL, Tanaka K, Lau L et al. Pre-transplant treatment of hepatocellular carcinoma: assessment of tumor necrosis in

explanted livers. *Clin Transplant* 2004; 18: 227-234.

38. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003; 9: 557-563.

39. Kamel IR, Bluemke DA, Ramsey D, et al. Role of diffusion-weighted imaging in estimating tumor necrosis after chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 708-710.

40. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* 2004; 10: 449-455.

APORTUL MAMOGRAFIEI ÎN DIAGNOSTICUL TUMORILOR MAMARE: EXPERIENȚA UNUI STUDIU LONGITUDINAL PROSPECTIV CU DURATĂ DE 3 ANI

ANGELICA CHIOREAN¹, MAGDA DUMA², SILVIU SFRÂNGEU¹,
RALUCA ROMAN³, SORIN DUDEA¹, SORANA BOLBOACĂ⁴

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

Scop. Stabilirea rolului mamografiei în diagnosticul tumorilor mamare, precum și analiza aspectelor mamografice întâlnite în tumorile benigne și maligne ale sânelui.

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 mamografic de către unul și același medic radiolog în Departamentul de Imagistică a Sânelui, din cadrul Clinicii Radiologice a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca. Aspectul mamografic a fost încadrat într-o clasă BI-RADS (Breast Imaging- Report and Data System), conform recomandărilor ACR (American College of Radiology).

Rezultate. Dintr-un total de 3977 paciente examinate în Departamentul de Radiologie și Imagistică Medicală a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca în perioada martie 2004 - martie 2007, 537 de leziuni, descoperite la 324 de paciente au îndeplinit criteriile de includere în studiu. Examenul mamografic a fost efectuat în 412 tumori, dintre care 118 benigne, 28 cu risc și 266 maligne, descoperite la 324 de paciente. Opacitățile secundare unor neoplasme au fost stelate în 48,97%, neregulate în 8,28%, macrolobulate în 25,52% și rotund-ovalare în 17,24% din cazuri. Aspectul de “stea neagră” a fost prezent în 5 cazuri de tumori maligne. În cazul tumorilor benigne, opacitățile neregulate s-au întâlnit în 1,03% și nu au existat opacități stelate. Aspectul de distorsiune arhitecturală ca și unică modificare mamografică s-a întâlnit în 3,27% din neoplasme. Nici o tumoră benignă din studiu nu a avut acest aspect. 15,42% din tumorile maligne au avut aspect de asimetrie de densitate focală. Microcalcificările nespecifice (6,67%) sau suspecte (polimorfe în 50%, vermiculare în 33%, pulverulente în 10%) au reprezentat singura anomalie mamografică în 12,15% din tumorile maligne din studiul nostru. În cazul leziunilor benigne, microcalcificări polimorfe și pulverulente au fost identificate doar în tumorile cu risc și nu au existat cazuri cu microcalcificări vermiculare.

Concluzii. Procentul cancerelor oculte mamografic a fost de 19,25%, sensibilitatea metodei fiind pentru eșantionul analizat de 63,91%, rezultat explicat în contextul predominanței sânelor cu structură heterogen densă (tip ACR 3) la pacientele diagnosticate cu tumori maligne. În cazul asimetriilor de densitate focală vizibile la examenul mamografic, detectarea ultrasonografică a unor modificări subtile poate fi un semn de suspiciune pentru un neoplasm mamar. Existența unor tumori maligne în stadiu avansat loco-regional arată necesitatea implementării în România a unui program de screening mamografic.

Cuvinte cheie: mamografie, sân, tumoră, benign, malign.

THE ROLE OF MAMMOGRAPHY IN DIAGNOSING BREAST TUMORS: THE EXPERIENCE OF A 3 YEARS LONGITUDINAL PROSPECTIVE STUDY

Abstract

Goals. To evaluate the role of mammography in diagnosing breast tumors. To analyze the various mammographic aspects encountered with benign and malignant 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 examined in the Breast Unit of ER County Hospital of Cluj Napoca by the same Consultant Radiologist. Mammography was performed with an analogue GE device, following the ACR recommendations and assessed according to BI-RADS.

Results. The inclusion criteria were fulfilled by 412 tumoral lesions, identified in 324 patients (118 benign, 28 risk tumors, 266 malignant). The opacities encountered with breast cancers had a stellate appearance in 48,97% of the cases, had irregular contours in 8,28% of situations, were macrolobulated in 25,52% and round-ovoidal in 17,24% of cases. The black star appearance characteristic for radial scars, was found in 5 malignant cases. For the benign tumors, irregular opacities were encountered in only 1,03% cases and there were no stellate appearances. 3,27% of breast cancers appeared on mammography exclusively as architectural distortions. No benign tumor from the studied lot presented this particular aspect on mammography. Focal asymmetric densities were found in 15,42% of the malignant tumors. Non-specific microcalcifications (6,67%) or suspicious ones (polimorph în 50%, casting în 33%, pulverulent în 10%) represented the only mammographic abnormality in 12,15% of the malignant tumors. For the benign tumors only the risk ones presented with polimorph and pulverulent microcalcifications. Casting microcalcifications were not encountered in benign cases.

Conclusions. 19,25% of the breast cancers were occult on mammography, the sensitivity of the method being for the studied population of 63,91%, a result explained by the predominance of glandular, dense breasts in patients with malignant tumors. Focal asymmetric densities detected on mammography should be checked with ultrasound which may reveal nodular or even subtle non-mass forming lesions, some of whom may prove to be malignant. The increased number of palpable and locally advanced breast cancers represent a major reason for the implementation of a mammography- based screening program in Romania.

Keywords: mammography, breast, tumor, benign, malignant.

INTRODUCERE

Mamografia este în prezent singura metodă imagistică utilizată pe scară largă pentru screening-ul cancerului mamar. Numeroase studii finalizate sau în curs de derulare, efectuate la femei cu factori de risc, arată importanța asocierii ultrasonografiei și/sau a rezonanței magnetice la examinarea mamografică, în vederea creșterii sensibilității și specificității diagnosticului cancerului de sân.

OBIECTIVE

Obiectivele studiului au fost:

- Stabilirea rolului mamografiei în diagnosticul

tumorilor mamare.

- Analiza aspectelor mamografice întâlnite în tumorile benigne și maligne.

MATERIAL ȘI METODĂ

Analiza a avut la bază leziunile tumorale descoperite mamografic 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 radio-imagistice.

Studiul a fost unul longitudinal prospectiv, pe o durată de 3 ani (martie 2004 – martie 2007).

Criterii de includere

Tumorile mamare benigne, cu risc și maligne dovedite prin:

- Existența unui rezultat anatomopatologic în cazul

Articol intrat la redacție în data de: 09.01.2009

Acceptat în data de: 18.03.2009

Adresa pentru corespondență: chiorean_angi@yahoo.com

leziunilor încadrate în clasele BI-RADS 4 și 5;

- Dovada stabilității dimensionale și morfologice pe o perioadă de minim doi ani în cazul leziunilor nepalpabile clasificate BI-RADS 3 și palpabile BI-RADS 4A (foarte probabil benigne);

- Un singur medic examinator.

Criterii de excludere:

- Lipsa unei dovezi anatomo-patologice în cazul leziunilor suspecte sau sugestive de malignitate;
- Leziunile clasificate BI-RADS 1 sau 2;
- Leziunile proliferative benigne non-tumorale (hiperplazia epitelială ductală, cicatricea radială, adenoza sclerozantă);

- Leziuni cu aspect radio-imagistic tumoral, cu diagnostic histopatologic de nodul mastozic;

- Leziuni cu rezultat citologic percutan fals pozitiv (sarcoidoză, tuberculoză mamară, mastopatie fibroasă, lobulită limfocitică sclerozantă);

- Leziuni clasificate BI-RADS 3 sau BI-RADS 4A, la paciente care nu s-au prezentat la controale la intervale scurte de timp, pe o perioadă de minim 2 ani;

- Leziuni suspecte sau sugestive de malignitate, care fie au refuzat puncția percutană sau biopsia chirurgicală, fie s-au pierdut prin orientarea către alt serviciu de diagnostic și tratament;

- Tumorile mamare examinate doar prin ultrasonografie, IRM, CT sau galactografie;

- Tumorile mamare examinate de alți medici din Departament.

Pentru examinarea mamografică a fost utilizat un aparat analog General Electric, cu generator de frecvență înaltă și posibilitate de expunere automată sau semiautomată.

Parametrii mamografici urmăriți au fost: structura sau densitatea sânului, simetria de volum și mărime, prezența de opacități nodulare, asimetrii de densitate focală sau difuză, microcalcificări, distorsiuni arhitecturale, opacități "în bandă". În cazul opacităților s-au analizat: forma, delimitarea, structura, intensitatea raportată la cea a parenchimului glandular, dimensiunea. În cazul depistării de microcalcificări s-au apreciat: densitatea, morfologia, distribuția.

Incidențele suplimentare (mărite, centrate, rulate, profil, tangențiale, "în val", Cleopatra) au fost recomandate atât pentru o mai bună apreciere a morfologiei leziunilor depistate, localizarea exactă a acestora, cât și pentru eliminarea aspectelor artefactuale, secundare unor sumării. Pentru aprecierea stabilității sau evolutivității modificărilor depistate, mamografiile au fost comparate cu examinările anterioare. Diagnosticul mamografic s-a făcut conform cu recomandările ACR, respectându-se lexiconul BI-RADS mamografic [1].

Alte examinări radio-imagistice utilizate au fost: ecografia în scară gri și Doppler, galactografia, rezonanța magnetică mamară, computer tomografia (CT) mamară.

Parametrii statistici asociați testelor diagnostice au fost calculați cu un software dedicat [2].

Intervalele de confidență 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 examinate în Departamentul de Radiologie și Imagistică Medicală a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca în perioada martie 2004 - martie 2007, **537 de leziuni, descoperite la 324 de paciente au îndeplinit criteriile de includere în studiu.** În cazul pacienților cu tumori benigne vârsta medie a fost de 37,82 de ani (13-79 ani), iar în cazul celor cu tumori maligne 53,49 de ani (31-84 ani).

Examenul mamografic a fost efectuat în 412 tumori, dintre care 118 au fost benigne, 28 cu risc și 266 maligne, descoperite la 324 de paciente.

Pacientele cu tumori benigne au avut sâni cu structură heterogen densă (ACR 3) și intens densă (ACR 4) în proporție egală (36,03%), cele cu tumori cu risc au avut sâni cu structură predominant adipoasă (ACR 2) și heterogen densă (ACR 3) în proporție egală (38,10%), în timp ce la pacientele cu tumori maligne cel mai frecvent tip de sân a fost ACR 3 (45,74%).

Vizualizarea unor modificări mamografice evident suspecte sau dinpotrivă, pseudo-benigne sau subtile, a fost posibilă în 80,75% din tumorile maligne. **Detectabilitatea mamografică** a tumorilor benigne, cu risc și maligne este prezentată în figura 1.

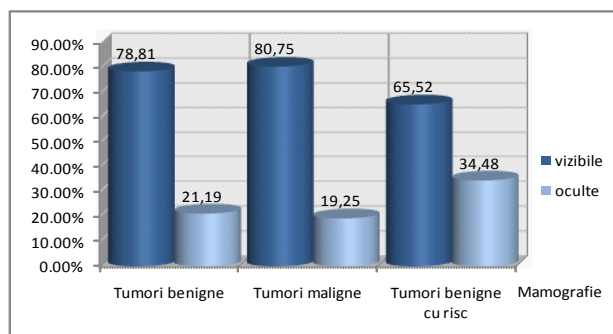


Fig. 1. Reprezentare comparativă a celor trei categorii histopatologice tumorale în funcție de detectabilitatea mamografică.

Modificările mamografice întâlnite în leziunile tumorale în funcție de tipul histopatologic sunt redată în tabelul I.

Delimitarea opacităților la examenul mamografic în tumorile benigne și maligne este redată în tabelul II și exemplificată în figura 2 (Fig 2 a-d).

Forma opacităților la examenul mamografic în cele două categorii histopatologice de tumori este reprezentată în tabelul III.

Tabel I. Modificările mamografice întâlnite în leziunile tumorale în funcție de tipul histopatologic.

Aspect mamografic	Tumori benigne	Tumori maligne
	Frecvență relativă [IC _{95%}]	Frecvență relativă [IC _{95%}]
Asimetrie de densitate focală	5,36 [1,79-11,60]	15,42 [10,75-21,03]
Opacitate	86,61 [78,58-91,96]	67,76 [61,22-73,83]
Opacitate „în bandă”	0,00 n.a.	1,40 [0,47-4,20]
Distorsiune	0,00 n.a.	3,27 [1,40-6,54]
Microcalcificări	8,04 [3,58-14,28]	12,15 [7,95-17,29]
Total	100	100

n.a. = nu se aplică

95%IC = interval de confidență de 95%

Structura heterogenă a opacităților a fost secundară prezenței unor: radiotransparențe în 9 cazuri, microcalcificări în 54, macrocalcificări în 4 cazuri.

Aspectul morfologic al **microcalcificărilor** identificate în leziunile tumorale la examenul mamografic

a fost încadrat în patru categorii: vermiculare, polimorfe, pulverulente și nespecifice. Microcalcificările au fost asociate unor opacități, prezente ca unică modificare mamografică (41%) sau asociate cu alte tipuri de modificări mamografice (59%).

Tabel III. Forma opacităților la examenul mamografic pe categorii de tumori.

Forma opacității la mamografie	Tumori benigne	Tumori maligne
	Frecvență relativă [IC _{95%}]	Frecvență relativă [IC _{95%}]
macrolobulată	9,28 [4,13-16,48]	25,52 [18,63-33,10]
neregulată	1,03 [0,01-5,14]	8,28 [4,14-13,79]
rotund-ovalară	89,69 [81,45-94,84]	17,24 [11,73-24,13]
stelată	0,00 n.a.	48,97 [40,69-57,24]
Total	100	100

n.a. = nu se aplică

95%IC = interval de confidență de 95%

Morfologia microcalcificărilor (prezente ca unică modificare mamografică) pe tipuri histopatologice

Tabel II. Delimitarea opacităților la examenul mamografic în tumorile benigne și maligne.

Delimitarea opacităților	Tumori benigne		Tumori maligne	
	Nr.	Frecvență relativă [IC _{95%}]	Nr.	Frecvență relativă [IC _{95%}]
imprecisă	1	[0,01-5,14]	103	[62,76-78,62]
imprecisă și mascată	0	n.a.	5	[1,38-7,58]
mască	6	[2,07-13,39]	2	[0,01-4,82]
netă	67	[58,77-78,34]	15	[5,52-16,55]
netă și mascată	22	[14,44-31,95]	6	[1,38-8,96]
netă și imprecisă	1	[0,01-5,14]	14	[5,52-15,86]
Total	97	100	145	100

n.a. = nu se aplică

95%IC = interval de confidență de 95%

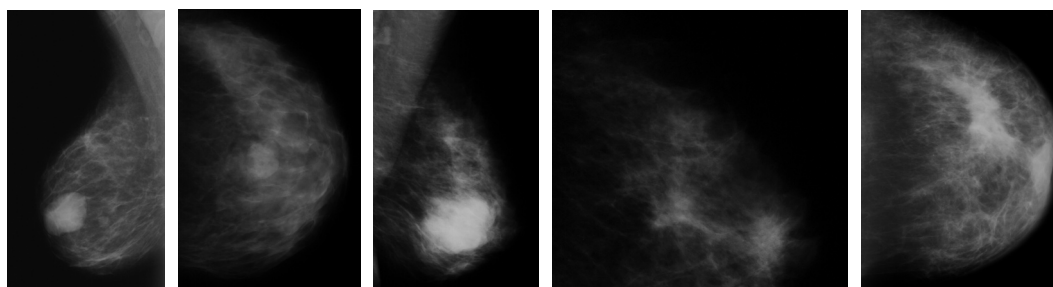


Fig. 2 a

Fig. 2 b

Fig. 2 c

Fig. 2 d

Fig. 2 e

Fig. 2. Opacitate cu delimitare netă. Fibroadenom (a). Opacitate cu delimitare parțial mascată de parenchimul glandular adiacent. Fibroadenom (b). Opacitate imprecis delimitată. CDI (carcinom ductal invaziv) coloid (c). Opacități stelate unite prin opacități în bandă. CDI multicentric și CDIS (d). Opacitate stelată asociată cu edem mamar difuz. Mastită carcinomatoasă (e).

tumorale este redată figura 2. În cazul leziunilor benigne microcalcificările polimorfe și cele pulverulente au fost identificate doar în tumorile cu risc.

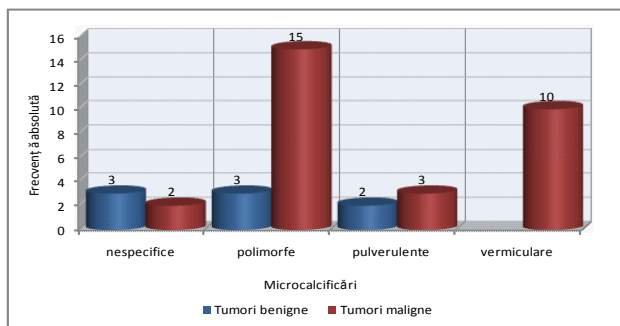


Fig. 2. Reprezentare grafică a tipurilor de microcalcificări fără opacitate asociată, pe categorii tumorale.

DISCUȚII

Lipsa unui program de screening mamografic în România, face ca populația din studiul realizat să difere față de pacientele incluse în studiile din alte țări. În cazul studiului efectuat au fost incluse atât femei fără acuze subiective sau obiective, venite pentru un control “de rutină” (14,51%), cât și femei cu simptomatologie clinică, sau control postoperator. Motivul principal de prezentare în lotul studiat a fost reprezentat de prezența unui nodul mamar (53,09%) descoperit fie de pacientă, fie de medicul de familie sau specialist.

Distorsiunea arhitecturală ca și modificare unică mamografică este un semn indirect important, care ne permite detectarea unor neoplasme invazive de dimensiuni mici [5]. Această modificare mamografică se poate întâlni și în leziuni benigne, modificări post-traumatice sau post-operatorii [6]. În studiul efectuat, aspectul de distorsiune arhitecturală ca și unică modificare mamografică s-a întâlnit în 3,27% din neoplasme. Nici o tumoră benignă din studiu nu a avut acest aspect. Explicația constă în includerea în analiză doar a leziunilor tumorale și excluderea leziunilor proliferative benigne non-tumorale de tipul adenoziei sclerozante sau a cicatricei radiale.

Majoritatea densităților asimetrice focale sunt secundare unei arii de țesut glandular mamar sau a unui țesut fibros, apărut post-traumatic, post-operator sau post-inflamator. Această modificare mamografică poate fi însă secundară și unui neoplasm mamar in-situ sau invaziv. Din acest considerent în astfel de cazuri este indicată compararea cu examinările anterioare, realizarea unor incidente mamografice suplimentare (cu compresie localizată), ecografie și/sau puncție percutană (citologică sau histologică) [5]. În studiul realizat 15,42% din tumorile maligne au avut aspect de asimetrie de densitate focală (Fig. 3 a). Ecografia, efectuată complementar în majoritatea cazurilor, a pus în evidență fie o leziune nodulară, fie o insulă de parenchim glandular. Detectarea unor modificări subtile de tip distorsiune arhitecturală, diferență de ecogenitate a

parenchimului glandular sau minimă atenuare acustică, a determinat efectuarea unei prelevări histologice percutane în cazurile non-nodulare (Fig 3 b).

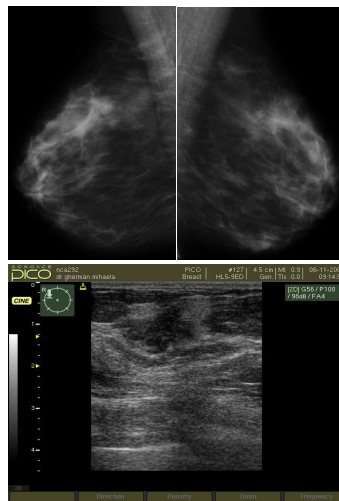


Fig. 3 a (sus); Fig 3 b (jos)

Fig. 3: Mamografie bilaterală, în incidență oblică: asimetrie de densitate focală supero-extern drept (a). Ecografie în scară gri: plajă hipoeogenă, heterogenă, de 2 cm (b). Sarcom granulocitic mamar.

Detectarea mamografică a microcalcificărilor este facilă, indiferent de tipul de parenchim glandular mamar, dacă se respectă normele de calitate și de analiză ale filmelor mamografice. Diagnosticul diferențial este însă uneori dificil sau imposibil [5]. Microcalcificările nespecifice (6,67%) sau suspecte (polimorfe în 50%, vermiculare în 33%, pulverulente în 10%) au reprezentat singura anomalie mamografică în 12,15% din tumorile maligne din studiul nostru. În cazul leziunilor benigne, microcalcificări polimorfe și pulverulente au fost identificate doar în tumorile cu risc și nu au existat cazuri cu microcalcificări vermiculare.

Majoritatea cancerelor mamare invazive au aspect mamografic de opacitate stelată, 93-95% dintre leziunile stelate fiind secundare unei tumori maligne. În studiul efectuat opacitățile secundare unor neoplasme au fost stelate în 48,97%, neregulate în 8,28%, macrolobulate în 25,52% și rotund-ovalare în 17,24% din cazuri. Aspectul de “stea neagră” a fost prezent în 5 cazuri de tumori maligne. În cazul tumorilor benigne opacitățile neregulate s-au întâlnit în 1,03% și nu au existat opacități stelate. Diferențele sunt explicate prin excluderea din eșantionul studiat a leziunilor benigne non-tumorale și absența tumorilor granulare. Delimitarea opacităților a fost netă în 14,48% din tumorile maligne, respectiv 91,75% din cele benigne. Delimitarea imprecisă a fost întâlnită în doar 2,06% din tumorile benigne.

Procentul de rezultate fals negative la examinarea mamografică de screening este variabilă în literatură, între 10-30%. În această categorie intră neoplasmele retrospectiv

vizibile, omise, cele cu aspect nespecific sau pseudobenign, precum și cele nedetectabile, oculte mamografic [7]. Densitatea sânului influențează semnificativ detectabilitatea mamografică a cancerului mamar [7]. În studiile efectuate de Berg și Kolb sensibilitatea mamografiei a scăzut de la 98-100% în sânul adipos, la 45-64,4% în sânul intens dens. În studiul efectuat procentul cancerelor vizibile mamografic a scăzut de la 96,30% în sânul adipos (ACR 1), la 38,10% în sânul intens dens (ACR 4) [8,9]. Un alt factor care influențează sensibilitatea mamografiei în detecția cancerului mamar este subtipul anatomopatologic: 81% în CDI, 34% în CLI (carcinom lobular invaziv) și 55% în CDIS (carcinom ductal in situ), în analiza lui Berg. Procentul ridicat de CLI detectate mamografic în cazul nostru (85,29%) se explică atât prin corelarea examenului mamografic cu cel clinic și ultrasonografic, numărul mare de CLI cu aspect de opacitate (72,41%), cât și prin analiza atentă a tuturor asimetriilor de densitate focală. Alți factori anatomopatologici care influențează detectabilitatea mamografică a cancerelor mamare sunt: dimensiunea tumorii, prezența microcalcificărilor secretorii sau necrotice și asocierea reacției desmoplastice [7].

În studiul realizat procentul neoplasmelor oculte mamografic a fost de 19,25% în condițiile în care interpretarea finală a aspectului mamografic a fost realizată după corelarea cu datele examenului clinic și modificările depistate la examenul ecografic. De asemenea, zece din 29 tumori cu risc au fost oculte mamografic.

Pentru a elimina rezultatele fals negative la examinarea mamografică și pentru a detecta cele mai subtile modificări, aspectul mamografic a fost interpretat și încadrat într-o clasă BI-RADS după cunoașterea rezultatului ecografic și clinic, ceea ce a determinat probabil și în această situație o creștere a sensibilității și a specificității acestei tehnici imagistice în detectarea cancerului mamar. Pentru identificarea rezultatelor fals negative s-a ținut cont de modificările constatate la examenul clinic, aspectele radio-imagistice și controalele anuale de tip screening, efectuate sistematic la toate femeile care se adresează Departamentului de Senologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj. **Această metodă nu exclude posibilitatea existenței unor neoplasme mamare cu rezultate clinice și radio-imagistice normale.** Considerând cancerule de interval ca și metodă de determinare a rezultatelor fals-negative, am reluat toate examinările mamografice existente la pacientele cu neoplasm mamar incluse în studiu. **Toate neoplasmele de interval apărute în cursul acestui studiu au fost cu rezultate mamografice real negative.**

CONCLUZII

1. Procentul cancerelor oculte mamografic (BI-

RADS 1) a fost de 19,25%, sensibilitatea metodei fiind pentru eșantionul analizat de 63,91%, rezultat explicat în contextul predominanței sânilor cu structură heterogen densă (tip ACR 3) la pacientele diagnosticate cu tumori maligne.

2. În cazul asimetriilor de densitate focală vizibile la examenul mamografic, detectarea ultrasonografică a unor modificări subtile de tip distorsiune arhitecturală, diferență de ecogenitate a parenchimului glandular sau minimă atenuare acustică poate fi un semn de suspiciune pentru un neoplasm mamar.

3. Existența unor tumori maligne în stadiu avansat loco-regional (tumori de dimensiuni mari, cu invazie ganglionară, leziuni cu exulcerare tegumentară sau mamelonară, invazie de perete toracic sau paciente cu mastită carcinomatoasă) arată necesitatea implementării unor programe de educație, specializate în autopalparea sânului și minime cunostințe de patologie mamară, cât și urgentarea introducerii în România a programului de screening mamografic.

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. Tabár L. Teaching Course in Diagnostic Breast Imaging – Diagnosis and in-depth Differential Diagnosis of Breast Diseases. Milano: Mammography Education Inc; 2005.
6. Digabel-Chabay C, Allieux C, Labbe-Devilliers C, Meingan P, Ricaud Couprie M. Distorsion architecturales et difficultés diagnostiques. J Le Sein 2004;14(2):100-8
7. Roger P, Delfour C, Ragu N, et al. Des cancers du sein sans signe en mammographie : quand et pourquoi ?. J Radiol 2004;85:2063-7
8. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluation. Radiology 2002;225(1):165-75
9. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology 2004;233(3):830-49

APLICAREA CHESTIONARULUI EUROQUEST CA TEST SCREENING PENTRU DEPISTAREA ENCEFALOPATIEI TOXICE LA SOLVENȚI ORGANICI

MARIA-M. DÎNGĂ¹, ARISTOTEL COCÂRLĂ², HOREA PITARIU³, ȘTEFAN ȚIGAN⁴, AUREL MOCANU⁵, LABORATOR MEDICINA MUNCII-ASP CLUJ-NAPOCA⁶

¹Clinica de Medicina Muncii Cluj-Napoca

²Catedra de Medicina Muncii, Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca

³Universitatea Babeș-Bolyai Cluj-Napoca

⁴Catedra de Informatică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

⁵Institutul de Sănătate Publică Prof. Dr. Iuliu Moldovan Cluj-Napoca

⁶Autoritatea de Sănătate Publică Cluj-Napoca - Laborator de Medicina Muncii

Rezumat

Introducere. Chestionarul EUROQUEST a fost elaborat de țări ale Comunității Europene și nu numai, în cadrul acțiunii comune EURONEST, pentru a permite compararea rezultatelor obținute în studiile privind expunerea profesională la solvenți organici în diferite state europene.

Obiective. Am urmărit diferențele semnificative statistic pe grupe de simptome după aplicarea chestionarului de simptome EUROQUEST între lotul de expuși profesional la solvenți organici și lotul martor. Interesează dacă aplicarea screening a chestionarului de simptome ne permite să depistăm angajații expuși profesional timp îndelungat la solvenți organici cu simptomatologie specifică encefalopatiei toxice profesionale.

Material și metodă. Lotul de expuși profesional la solvenți organici este format din 300 subiecți, dintre care 272 de sex feminin (91,67%), iar 28 de sex masculin (9,33%), cu vârstă medie de 36,21 $\pm$ 8,46 ani și vechime a expunerii de 10,28 $\pm$ 9,35 ani. Lotul martor cuprinde 164 subiecți, dintre care 150 de sex feminin (91,46%) și 14 de sex masculin (8,54%), cu vârstă medie de 33,38 $\pm$ 9,49 ani. La recrutarea lotului martor au fost excluși cei care au avut expunere anterioară la solvenți organici sau alte substanțe neurotoxice, cei care au recunoscut consumul de alcool sau medicamente neuro/psihotrope, precum și cei cu afecțiuni ale sistemului nervos central sau periferic.

Am administrat chestionarul de simptome unui lot de subiecți expuși ocupațional la solvenți organici și unui lot martor omogen din punct de vedere al vârstei, sexului și nivelului de școlarizare cu lotul de expuși. Pentru prelucrarea statistică a datelor s-a folosit testul nonparametric Mann-Whitney.

Rezultate. S-a observat o diferență semnificativă pentru simptomatologia de tip acut (sindrom de iritație a mucoaselor conjunctivale și a căilor respiratorii) ($p < 0,001$), tulburări ale dispoziției (iritabilitate, oboseală, labilitate emoțională-stări sufletești oscilante, lipsă de interes pentru activități sociale etc.) ($p = 0,001$), tulburări de memorie și concentrare (uită ușor) ($p = 0,04$), oboseală (somnolență, oboseală la trezirea din somn etc.) ($p = 0,02$), sensibilitate și anxietate (iritabilitate, nervozitate, îngrijorare provocată de lucruri sau situații fără importanță) ($p = 0,001$, respectiv $p = 0,02$).

Concluzii. Aplicarea chestionarului de simptome EUROQUEST celor cu expunere profesională la solvenți organici a evidențiat diferențe semnificative între expuși și martori pentru scalele simptomelor acute, a tulburărilor de dispoziție, a tulburărilor de memorie, de concentrare și anxietății. Chestionarul EUROQUEST

s-a dovedit un instrument ușor de administrat, ieftin și util în depistarea primelor simptome ale intoxicației cronice cu solvenți organici.

Cuvinte cheie: chestionar, Euroquest, encefalopatie, solvenți organici.

THE ADMINISTRATION OF EUROQUEST QUESTIONNAIRE AS SCREENING TEST IN ORDER TO DETECT THE TOXIC ENCEPHALOPATHY TO ORGANIC SOLVENTS

Abstract

Introduction. The EUROQUEST questionnaire has been elaborated by countries from European Union and not only, within the EURONEST common action, in order to permit the comparison of the results obtained in the studies concerning the occupational exposure to organic solvents in different European countries.

Objectives. We followed the statistically semnificative differences on the group of symptoms after the administration of Euroquest questionnaire between the exposed to organic solvents and controls. We were interested if the administration of the symptoms questionnaire would be allowed us to detect the long time exposed to organic solvents employers with specific symptoms to professional toxic encephalopathy.

Material and method. The group of occupationally exposed persons to organic solvents is composed of 300 subjects, among which 272 females (91,67%) and 28 males (9,33%) with an average age of 36,21+/-8,46 years old and an average of exposure of 10,28+/-9,35 years.

The control group contains 164 subjects, among which 150 females and 14 males, average age of 33,38+/-9,49 years old. From this group there were excluded the subjects who had already been exposed to organic solvents or to other neurotoxic substances, those who recognized alcohol consumption or neuro/psychotrope medicines consumption, as well as those with affections of the central nervous or peripheral nervous system.

We administrated the symptoms questionnaire to a group of subjects occupationally exposed to organic solvents and to a control group, homogenous from the viewpoint of the age, sex and educational level with the occupationally exposed group. In order to analyse statistically the data we used the Mann-Whitney nonparametric test.

Results. We can observe a significant difference for the acute symptomatology (irritation syndrom of the conjunctival mucosa and of the breathing routes) ($p<0,001$), mood disturbances (irritability, fatigue, emotional lability-oscillatory mood, lack of interest for social activities, etc.) ($p=0,001$), disturbances of memory and concentration (to forget easily) ($p=0,04$), fatigue (lethargy, waking up fatigue, etc) ($p=0,02$), sensitivity and anxiety (irritability, nervousness, anxiety caused by worthless things) ($p=0.001$, respectively $p=0.02$).

Conclusions. The administration of Euroquest to the professional exposed to organic solvents showed significant differences between exposed and controls for scales of acute symptomatology, mood disturbances, disturbances of memory and concentration and anxiety. It has been proved that the Euroquest questionnaire an instrument easy to be applied, cheap and usefull in detection of the first symptoms of chronic intoxication with organic solvents.

Keywords: questionnaire, Euroquest,encephalopathy, organic solvents.

Introducere

Este dovedit faptul că expunerea îndelungată la sol-

venți organici determină modificări neurocomportamentale ale indivizilor, cu impact asupra calității vieții acestora. În scopul depistării precoce a efectelor expunerii profesionale îndelungate a persoanelor la solvenți organici, Comunitatea Europeană recomandă într-o primă etapă aplicarea unui chestionar de simptome EUROQUEST [1]. Chestionarul,

Articol intrat la redacție în data de: 09.10.2008

Acceptat în data de: 11.04.2009

Adresa pentru corespondență: mimi_dinga@yahoo.com

care acoperă simptomatologia intoxicației cronice cu solvenți organici, a fost recomandat de EURONEST, ce reprezintă o acțiune comună a țărilor din Comunitatea Europeană.

Chestionarul EUROQUEST a fost conceput pentru a permite compararea rezultatelor obținute în studiile privind expunerea profesională la solvenți organici în diferite țări europene. Deși a fost aplicat în câteva studii în țara noastră [2,3], nu a fost realizat încă un studiu mai amplu care să permită obținerea unor rezultate comparabile cu cele din alte țări europene.

Lucrarea de față este un studiu transversal în care s-a urmărit evaluarea clinică a impactului solvenților organici din mediul de lucru al subiecților incluși în studiu asupra sistemului nervos central și periferic și posibilitatea depistării precoce a efectelor acestor noxe utilizând metode clinice.

Material și metodă

Protocolul acestui studiu s-a formulat prin colaborare cu specialiști în igiena mediului din cadrul Institutului de Sănătate Publică și Direcției de Sănătate Publică din Cluj-Napoca, precum și cu acordul conducerii întreprinderilor implicate. Aplicarea chestionarului s-a făcut în concordanță cu codul internațional de etică și deontologie medicală și cu acordul pacienților.

Instrumentarul clinic utilizat pentru depistarea celor cu suspiciune de intoxicație profesională cu solvenți organici este chestionarul de simptome Euroquest (chestionarul european de simptome).

Chestionarul Euroquest constă din 82 itemi grupați în 9 scale de simptome și o scală privind autoevaluarea stării de sănătate și a nivelului de trai al persoanelor investigate. Cele zece scale ale chestionarului sunt:

- I. Simptome neurologice
- II. Simptome psihosomatice
- III. Simptome acute
- IV. Tulburări ale dispoziției
- V. Tulburări de memorie și concentrare
- VI. Oboseală
- VII. Tulburări de somn
- VIII. Sensibilitate
- IX. Anxietate
- X. Autoaprecierea stării de sănătate și a nivelului de trai.

A fost tradus din limba engleză în limba română de autoarea lucrării și corectat de prof. Dr. Horia Pitariu de la Catedra de Psihologie a Muncii din cadrul Universității Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca.

Întrebările se referă la frecvența cu care apar diferitele simptome în ultimele trei-patru luni. Există 4 variante de răspuns la itemii chestionarului: NICIODATĂ/RAR, UNEORI, DESEORI, FOARTE DES. Subiecții au fost instruiți să aleagă răspunsul potrivit, ținând cont de următoarele criterii:

NICIODATĂ/RAR - simptomele apar cel mult o dată pe lună;

UNEORI - simptomele apar de 2-3 ori/lună;

DESEORI - simptomele apar de 1-2 ori/săptămână;

FOARTE DES - simptomele apar la 1-2 zile.

Am cota varianta de răspuns astfel:

Niciodată/Rareori = 0 puncte

Uneori = 1 punct

Deseori = 2 puncte

Foarte des = 3 puncte

Am administrat chestionarul de simptome unui lot de subiecți expuși ocupațional la solvenți organici și unui lot martor omogen din punct de vedere al vârstei, sexului și nivelului de școlarizare cu lotul de expuși (vezi figura 1).

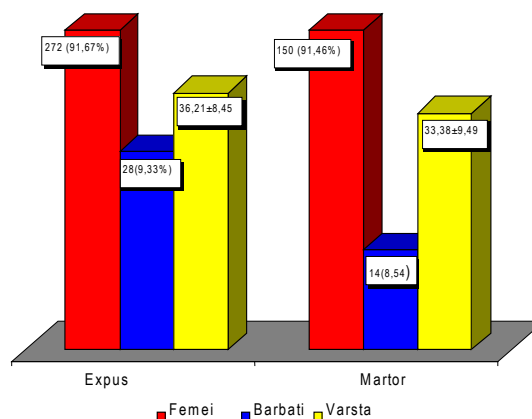


Fig. 1. Structura celor două loturi după criteriul sexului și vârstei

Primul lot este compus din 300 de persoane expuse profesional la amestecuri de solvenți organici, cu vârste cuprinse între 19 și 54 de ani (media=36,21+/-8,45 ani) și vechimea expunerii cu limite cuprinse între 1 și 37 ani, media de 10,28+/-9,35 ani. Lotul este format din 272 femei (91,67%) și 28 bărbați (9,33%).

Lotul martor cuprinde 164 persoane cu vârsta medie de 33,38+/-9,49 ani (limite cuprinse între 18 ani și 55 ani) și este format din 150 femei (91,46%) și 14 bărbați (8,54%).

La recrutarea lotului martor subiecții au fost intervievați asupra locurilor de muncă anterioare, a hobby-urilor, al consumului de alcool sau medicației neurotrope, precum și asupra antecedentelor patologice personale ale fiecăruia. Au fost excluși din lot cei care au avut expunere anterioară la solvenți organici sau alte substanțe neurotoxice, cei care au recunoscut consumul de alcool sau medicamente neuro/psihotrope, precum și cei cu afecțiuni ale sistemului nervos central sau periferic.

Rezultate

Persoanele incluse în lotul de expuși profesional la solvenți organici provin de la 8 întreprinderi în care se lucrează cu amestecuri de solvenți.

Prezentăm mai jos tabelul nr. I cu structura lotului de

Tabel. I. Structura lotului de expuși în funcție de apartenența la întreprinderi.

Întreprinderea	Secția	Nr. Pers.	Profesie	Noxe chimice
A	Pictură, Lăcuit	80	pictori-decoratori	Acetonă, toluen, acetat de butil
B	Pictură	60	pictori-decoratori	Toluen, ester
C	Lăcuire prin pulverizare	55	lăcuiitori, tâmplari	Toluen, acetat de butil, acetat de etil, xilen
D	Confecții încălțăminte	70	confeccioneri încălțăminte	Toluen, acetat de etil, metiletil cetona, ciclohexan
E	Producător mobilă	10	tâmplari	Toluen, ester
F	Laborator toxicologie	7	chimist, lăcătuș mecanic	Toluen, benzen
G	Pictură	10	pictori-decoratori	Toluen, benzină, xilen
H	Decalcomanii	8	tipograf tipăritor	Toluen, ester, acetona

expuși la solvenți în funcție de apartenența la întreprinderi.

Monitorizarea expunerii

Monitorizarea expunerii externe la solvenți organici s-a făcut prin două metode: gaz-cromatografic și spectrofotometric. Dozarea gaz-cromatografică s-a efectuat cu ajutorul unui gaz-cromatograf Hewlett Packard 4890 D, echipat cu coloane capilare și detector de ionizare în flacăra. Prelevarea probelor s-a făcut utilizând tubușoare adsorbante. Dozările au fost efectuate de Institutul de Sănătate Publică din Cluj-Napoca. Dozarea spectrofotometrică s-a efectuat cu ajutorul spectrofotometrului Spekol, iar pentru recoltarea solvenților organici s-a utilizat pompa de aspirație Vortex. Dozările au fost efectuate la ASP Cluj-Napoca, Laboratorul de Medicina Muncii.

Pentru societatea A, producătoare de globuri, unde determinările au fost făcute gaz-cromatografic, toluenul prezintă depășiri ale valorilor momentane de peste 10 ori, cele mai mari valori fiind găsite în procesul de lăcuire prin imersie. Ceilalți solvenți organici prezintă valori în limite normale conform normelor în vigoare.

Pentru societatea B, producătoare de globuri, determinările s-au efectuat spectrofotometric. S-au găsit valori care depășesc limita admisă pentru toluen.

În întreprinderea C, producătoare de mobilă, se constată depășiri ușoare pentru toluen, restul solvenților organici fiind în limite normale. Determinările probelor recoltate din cabinele de pulverizare a solvenților organici s-au făcut prin aplicarea metodei gaz-cromatografice.

În întreprinderea D, având ca obiect de activitate confecționarea de încălțăminte, evaluarea noxelor în mediul de lucru s-a făcut gaz-cromatografic. S-au constatat depășiri pentru acetatul de etil.

În întreprinderea E, producătoare de mobilă, dozarea solvenților organici în mediul de lucru s-a făcut spectrofotometric. S-au evidențiat toluenul și acetatul de etil. Cele mai mari depășiri ale valorii limită de expunere s-au constatat pentru toluen.

În întreprinderile F, G și H dozarea solvenților în mediul de lucru s-a făcut spectrofotometric. S-au găsit următorii solvenți: toluen, acetat de etil, benzină, xilen și acetonă. Depășiri ale valorilor limită de expunere am

evidențiat pentru toluen, acetatul de etil și benzină.

Interpretarea statistică a rezultatelor pe scale de simptome

Chestionarul a fost administrat ambelor loturi, durata medie de administrare fiind de aproximativ 20 minute. S-au calculat mediile rangurilor pentru fiecare dintre itemii chestionarului, iar rezultatele obținute pentru cele două loturi s-au comparat utilizând testul de prelucrare statistică nonparametric Mann-Whitney. În tabelele nr. II și III sunt prezentate mediile rangurilor pentru scalele chestionarului EUROQUEST și rezultatele testului Mann-Whitney (p).

Ca urmare, se observă o diferență semnificativă pentru simptomatologia de tip acut (sindrom de iritație a mucoaselor conjunctivale și căilor respiratorii), tulburări ale dispoziției (iritabilitate, oboseală, labilitate emoțională-stări sufletești oscilante, lipsă de interes pentru activități sociale etc.), tulburări de memorie și concentrare (uită ușor), oboseală (somnolență, oboseală la trezirea din somn etc.), sensibilitate și anxietate (iritabilitate, nervozitate, îngrijorare provocată de lucruri sau situații fără importanță etc.).

Corelații statistice Spearman

Pentru a depista influența expunerii profesionale reprezentată prin vechimea în muncă am efectuat corelațiile Spearman. Astfel, vechimea în muncă corelează semnificativ cu scalele de simptome II - Tulburări psihosomatice ($p=0,003$, $r=0,17$), III - Simptome acute ($p=0,0002$, $r=0,20$), VII - Oboseală ($p<0,001$, $r=0,23$), IX - Anxietate ($p=0,04$, $r=0,11$), X - Autoaprecierea stării de sănătate și a nivelului de trai ($p<0,001$, $r=0,25$).

Vârsta corelează semnificativ cu scala I - Simptome neurologice ($p=0,03$, $r=0,09$), scala II - Simptome psihosomatice ($p=0,01$, $r=0,11$), intens semnificativ cu scala VII - Tulburări de somn ($p=0,000001$, $r=0,25$), scala VIII - Sensibilitate ($p=0,0001$, $r=0,17$) și scala X ($p<0,001$, $r=0,19$). Astfel, simptomele neurologice, psihosomatice, oboseala și tulburările de sensibilitate se agravează cu vârsta. În schimb, vârsta nu corelează semnificativ cu scalele III - Simptome acute, IV - Tulburări ale dispoziției, V - Tulburări de memorie și concentrare și IX - Anxietate,

Tabel. II. Evaluarea comparativă a scalelor chestionarului Euroquest între loturi (scalele I-V).

MEDII RANGURI	SCALA I Simptome neurologice	SCALA II Simptome psihosomatice	SCALA III Simptome acute	SCALA IV Tulburări ale dispoziției	SCALA V Tulburări de memorie și concentrare
EXPUȘI	237,29	236,2	250,39	247,24	241,59
MARTORI	223,72	225,72	199,76	205,52	215,85
Mann-Whitney (p)	0,29	0,42	<0,001	0,001	0,04

Tabel. III. Evaluarea comparativă a scalelor chestionarului Euroquest între loturi (scalele VI-X).

MEDII RANGURI	SCALA VI Oboseală	SCALA VII Tulburări de somn	SCALA VIII Sensibilitate	SCALA IX Anxietate	SCALA X Stare sănătate, nivel de trai
EXPUȘI	243,16	228,31	246,86	242,68	233,81
MARTORI	212,98	240,16	206,21	213,87	230,09
Mann-Whitney (p)	0,02	0,35	0,001	0,02	0,77

demonstrând efectul expunerii la solvenți organici asupra evoluției acestor simptome.

Pentru a demonstra convergența scalelor de simptome în relație cu expunerea la solvenți organici, am efectuat corelațiile Spearman între scale. Astfel, scala I - Simptome neurologice, II - Tulburări psihosomatice, scala III - Simptome acute, scala VII - Oboseală și IX - Anxietate corelează intens semnificativ cu celelalte scale ale chestionarului.

Discuții

Alte studii care au utilizat chestionarele de simptome pentru aprecierea frecvenței simptomelor la persoanele expuse profesional la solvenți organici au fost efectuate în mai multe țări europene [4,5,6,7,8,9,10]. Anders Iregren și Gamberale (1990) au ajuns la ipoteza că simptomele subiective sunt cei mai precoci indicatori ai efectelor adverse ale expunerii la solvenți organici (cit.2).

Inițial fiecare țară europeană utiliza propriul chestionar de simptome pentru studiul efectelor expunerii de lungă durată la solvenți organici. Astfel, autorii nordici au aplicat un chestionar de simptome cu 16 itemi (Q 16) pentru studiul prevalenței simptomelor neurotoxice la muncitorii expuși la aceste noxe.

Chestionarul Euroquest, apărut în urma acțiunii de la Segovia, a avut ca model mai multe chestionare de simptome pentru solvenți organici folosite în diferite țări europene. În Suedia, s-a încercat chiar o validare a acestui chestionar într-un studiu recent [5]. Ei au demonstrat că Euroquest are o înaltă sensibilitate și specificitate pentru identificarea celor cu disfuncție cognitivă. În 2002 autorii suedezi Carter N., Iregren A. și colab. au evaluat structura factorială a chestionarului Euroquest, demonstrând o bună validitate predictivă a acestuia [8]. Un alt studiu transversal care a utilizat chestionarul Euroquest, publicat în 2002, [9], a demonstrat o corelație între expunerea profesională la solvenți organici și testul psihologic de memorie Digit Span. Autorii aceluiași studiu au găsit corelații între expunerea cumulativă și performanța

testelor psihologice sau simptomele neurotoxice evidențiate cu ajutorul chestionarului. Un studiu recent a demonstrat o diferență semnificativă între expuși și martori pentru scalele simptomelor neurologice, oboseală și scala simptomelor acute [10]. Același studiu evidențiază corelații semnificative între scala tulburărilor de memorie și performanțele a două teste psihologice de investigare a memoriei. Ca urmare chestionarul poate detecta chiar afectări minore ale memoriei. În schimb nu s-a obținut o corelație semnificativă între scorul testului de atenție și performanța testului Digit Symbol, demonstrând faptul că metoda aplicării chestionarului nu este sensibilă pentru detectarea unor afectări ușoare ale atenției. Același studiu a relevat o bună consistență internă a chestionarului pentru scalele tulburarea dispoziției, oboseală, simptome psihosomatice și tulburări de memorie și concentrare, în concordanță cu rezultatele lui Carter și colab., în 2002 [8].

În România a fost realizat un studiu care a utilizat chestionarul Euroquest în Universitatea Babeș-Bolyai, în 1998, sub conducerea prof. dr. Horia Pitariu. Rezultatele au fost nesemnificative între grupul expus la solvenți și lotul martor pentru toate scalele chestionarului [2]. Un alt studiu efectuat de autoarea lucrării de față, în care loturile de expuși și martori au fost omogene ca număr de persoane (n=65), sex și nivel de educație, a evidențiat diferențe semnificative între expuși și martori pentru scalele oboseală, tulburări de memorie și concentrare și modificări ale dispoziției (iritabilitate, labilitate emoțională, depresie) [3].

În studiul de față, în care numărul persoanelor incluse în cele două loturi este mai mare decât în cel menționat anterior, s-a evidențiat o diferență semnificativă pentru scalele simptomelor acute, a tulburărilor dispoziției (afectivității), a tulburărilor de memorie și concentrare, oboselii, tulburărilor de sensibilitate și anxietate. Există o corelație semnificativă între vechime și tulburările psihosomatice, simptome acute, oboseală, anxietate și scala autoaprecierii nivelului de sănătate și trai, demonstrând afectarea scorului obținut de expunerea la solvenți organici. Vârsta poate afecta acest scor, din studiu reieșind o corelație

semnificativă cu simptomele neurologice, tulburările psihosomatice, tulburările de somn și sensibilitate. Absența unei corelații între vârstă și simptomele acute, afectarea dispoziției (afectivității), tulburări ale memoriei și concentrării, anxietate demonstrează influența expunerii la solvenți organici asupra acestor scale de simptome. De asemenea, am obținut corelații intens semnificative între scalele simptomelor neurologice, psihosomatice, a simptomelor acute, oboșelii și anxietății, ceea ce ne permite să afirmăm că simptomele neurologice și psihosomatice pot completa tabloul clinic al persoanelor expuse cronic la solvenți organici. Cel mai frecvent sunt însă depistate tulburările de memorie și concentrare, simptomele acute (de iritație a căilor respiratorii superioare), afectarea dispoziției (afectivității) și anxietatea.

Simptomele celor diagnosticați cu intoxicație cronică prin expunere la solvenți organici sunt relevate de alți autori [11,12,13,14,15,16]. După Juntunen [17], simptomele cele mai frecvente apărute la persoanele expuse la solvenți organici sunt cefaleea, oboseala, tulburările de sensibilitate și memorie. Afectarea memoriei la expuși cronic la solvenți organici este evidențiată în studiul lui Carter și colab., în 2002 [8]. Aplicarea versiunii franceze a chestionarului Euroquest a dus la diferențe semnificative între expuși și martori pentru simptomele neurologice, oboseală și simptome acute [10]. Există și studii care nu au evidențiat o corelație între expunerea la solvenți și simptomele neurotoxice [9]. Într-un studiu recent, autorii aplică chestionarul Euroquest ca test screening unui eșantion reprezentativ de muncitori din Finlanda (2000) și descoperă scoruri mari la persoanele expuse timp îndelungat la solvenți organici comparativ cu cei neexpuși ($p < 0.001$), mai mult, depistează cazuri de encefalopatie cronică ocupațională sau neocupațională [18].

În studiul nostru nu excludem mai multe surse de eroare care pot afecta rezultatele obținute: neluarea în considerare a unor variabile, cum ar fi fumatul, consumul de alcool (greu de cuantificat din cauza nedeclarării corecte de către subiecți), diferențele existente între nivelul expunerii la solvenți organici între subloturile de expuși. O altă sursă de eroare poate fi caracterul transversal al studiului, cunoscut fiind că rezultatele studiilor transversale pot fi afectate de mai mulți factori. Sunt necesare studii longitudinale, în care să se urmărească persoanele expuse pe parcursul mai multor ani, pentru compararea rezultatelor obținute.

Este necesară o comparare a rezultatelor obținute prin aplicarea chestionarului și rezultatele testelor psihologice de investigare a funcțiilor cognitive ale celor expuși profesional la solvenți organici, pentru a evidenția specificitatea acestui chestionar în depistarea celor cu afectare cognitivă secundar expunerii la solvenți.

Concluzii

1. Aplicarea chestionarului de simptome Euroquest celor cu expunere profesională la solvenți organici a

evidențiat diferențe semnificative între expuși și martori pentru scalele simptomelor acute, a tulburărilor dispoziției (afectivității), a tulburărilor de memorie și concentrare, oboșelii, tulburărilor de sensibilitate și anxietate.

2. Vârsta corelează semnificativ cu simptomele neurologice, tulburările psihosomatice, tulburările de somn și sensibilitate, sugerând faptul că rezultatele obținute prin aplicarea chestionarului pot fi afectate de variabila vârstă.

3. Există o corelație semnificativă între vechime și tulburările psihosomatice, simptome acute, oboseală, anxietate și scala autoaprecierii nivelului de sănătate și trai, demonstrând afectarea scorului obținut de expunerea la solvenți organici.

4. Nu s-a observat o corelație semnificativă între vârstă și simptomele acute, afectarea dispoziției (afectivității), tulburări ale memoriei și concentrării, anxietate, fapt ce demonstrează influența expunerii la solvenți organici asupra acestor scale de simptome. Aceste grupe de simptome pot fi interpretate ca fiind secundare expunerii ocupaționale la solvenți organici, după excluderea altor cauze organice.

5. Am obținut corelații intens semnificative între scalele simptomelor neurologice, psihosomatice, a simptomelor acute, oboșelii și anxietății, ceea ce ne permite să afirmăm că simptomele neurologice și psihosomatice pot completa tabloul clinic al persoanelor expuse cronic la solvenți organici.

6. Chestionarul EUROQUEST s-a dovedit un instrument ușor de administrat, ieftin și util în depistarea primelor simptome ale intoxicației cronice cu solvenți organici.

Bibliografie

1. Gilioli R.: EURONEST: A Concerted Action of the European Community for the Study of Organic Solvents Neurotoxicology, Env. Research 1993, 62, 89-98.
2. Sitaru C.: Lucrare de Diplomă, Universitatea Babeș-Bolyai, Facultatea de Psihologie, Cluj-Napoca, 1998.
3. Dînga M., Cocârlă A., Pitariu H., Mocanu A.: Aspecte diagnostice privind investigarea encefalopatiei toxice prin intermediul chestionarului de simptome EUROQUEST, Clujul Medical, 2005, vol. LXXVIII, nr. 3, 541-549.
4. Lundberg I., Hogberg M., Michelsen H., Nise G., Hogstedt C.: Evaluation of the Q 16 questionnaire on neurotoxic symptoms and a review of its use, Occ. Environ. Med., 1997, 54(5), 343-350.
5. Bjorn K., Osterberg K., Orbaek P.: Euroquest: The Validity of a New Symptom Questionnaire, Neurotoxicology, 2000, 21(5), 783-790.
6. Kieswetter E., Sietmann B., Seeber A.: Standardization of a Questionnaire for Neurotoxic Symptoms, Environmental Research 1997, 73, 73-80.
7. Zupanec M., Seeber A.: Ursachen von Leistungsminderungen und Beschwerden: Arbeitsstoffe, Alkoholabusus oder Neurotische Storungen?, Jahrestagung der Gesellschaft fur Neuropsychologie (GNP), Bad Wildungen, 1996, 03-06, Oktober.
8. Carter N., Iregren A., Soderman E., Olson B.A., Karlson B. și colab.: EUROQUEST-A questionnaire for solvent related

- symptoms: factor structure, *Neurotoxicology*, 2002, 23(6), 711-717.
9. Chouaniere D., Wild P., Fontana J.-M., Hery M. și colab.: Neurobehavioural disturbances arising from occupational toluene exposure, *American Journal of Industrial Medicine*, 2002, vol. 41, Issue 2, 77-88.
10. Rouch I., Wild P., Fontana J.-M., Chouaniere D.: Evaluation of the French Version of EUROQUEST: A Questionnaire for Neurotoxic Symptoms, *Neurotoxicology*, 2003, 24, 541-546.
11. Cassarett & Doull's: *Toxicology-The Basic Science of Poisons*, Ed. Curtis D. Klaassen Ph. D., USA, Fifth Edition, 463-482, 978.
12. WHO: *Neurobehavioral Methods in Occupational and Environmental Health*, Doc. 6, Regional Office for Europe, Copenhagen, 1985.
13. Triebig G., Nasterlack M., Hacke W., Frank K. H., Schmittner H.: Neuropsychiatric Symptoms in Active Construction Painters with Chronic Solvent Exposure, *Neurotoxicology*, Oct., 2000, 21 (5), 791-794.
14. Triebig G. Barocka A., Erbguth F., Holl R., Lang C., Lehl S., Rechlin T., Weidenhammer W., Weltle D.: Neurotoxicity of Solvent Mixtures in Spray Painters, *Int. Arch. Of Occup. And Environ. Health*, 1992, 64, 361-372.
15. Chen R., Dick F. și colab.: Exposure to Organic Solvents and Personality, *Occupational Env. Medicine*, 2001, 58(1), 14-18.
16. Gregersen P., Klausen H., Elsnab C.U.: Chronic Toxic Encephalopathy in Solvent-Exposed Painters in Denmark 1976-1980: Clinical Cases and Consequences after a 5-Year Follow-Up, *American Journal of Industrial Medicine*, 1987, vol. 11, No. 4, 399-417.
17. Juntunen J. și colab.: Neurological Picture of Organic Solvent Poisoning in Industry, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1980, 46, 219-231.
18. Kaukiainen A., Akila R., Martikainen R., Sainio M.: Symptom screening in detection of occupational solvent-related encephalopathy, *Int. Archives of Occupational and Env.*, 2008. Published online: 5 July 2008.

MODALITATEA OPTIMĂ DE SUPTOR PSIHOLÓGIC ACORDAT PACIENŢILOR CU LEUCEMIE ACUTĂ – GRUPUL OMOGEN SAU HETEROGEN ?

ANDRADA PÂRVU, LJUBOMIR PETROV

Catedra Hematologie, U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Grupul de suport psihologic este considerat ca fiind cea mai eficientă formă de acordare a suportului psihologic în cadrul psihooncologiei. În Clinica de Hematologie Cluj se desfășoară de trei ani grupuri de suport heterogene și omogene. Lucrarea își propune să compare eficacitatea oferirii suportului psihologic pacienților cu leucemie acută în cadrul acestor două tipuri de grup de suport. Pentru aceasta, moderatorii grupurilor de suport au cerut opinia pacienților participanți la ambele categorii de grupuri și au adăugat propriile observații cu privire la desfășurarea ședințelor. Din punctul strict de vedere al susținerii psihologice a pacienților cu leucemie acută, concluzia principală care s-a desprins este că grupul omogen este mai adecvat, acesta necesitând însă un mai mare efort pentru organizare, respectiv mobilizarea unor pacienți externi.

Cuvinte cheie: grup de suport, consiliere psihologică, leucemie acută.

THE ADVANTAGES OF HOMOGENOUS GROUPS OF PSYCHOLOGICAL SUPPORT IN CONTRAST WITH THE HETEROGENOUS GROUPS

Abstract

The psychological support group is considered as being the most efficient form of psychological support in psychooncology.

Since three years there have been meetings of homogenous and heterogenous support groups in the Hematology Department, Cluj. After two and a half years of experience in organising the groups, we decided to form homogen groups with on a main pathology. We accomplished so far groups dedicated to acute leukemia. We want to compare the efficiency and advantage of the two group types by analysing the feedback from the patients at the end of the group sessions, as well as the group mediators' observations.

In a heterogenous group, the more participants (various in personality, disease i.e.) the more different are the problems discussed and the experiences the participants share. The disadvantage of this group is represented by the fact that many times general problems are discussed, the specific disease problems being better handled in homogen groups, dedicated strictly to one pathology.

Keywords: support group, psychological counselling, acute leukemia.

Introducere

Grupurile de suport psihologic au luat naștere încă din anii '70 și numeroase studii au demonstrat că sunt cea mai eficientă formă de intervenție psihologică menită să susțină pacienții neoplazici [1,2,3]. Grupurile de suport pot fi omogene sau heterogene în funcție de caracteristicile

individuale ale participanților (vîrstă, sex, personalitate, nivel cultural, mediu de proveniență, grad de erudiție, diagnostic, stadiul bolii, tipul terapiei).

Din septembrie 2005 se desfășoară săptămînal în Clinica Hematologie Cluj-Napoca grupuri de suport psihologic, organizate și moderate de către un psiholog și un medic specialist hematolog, consilier psiho-social. La fiecare ședință de grup au participat și pacienți cu leucemie acută, aceasta fiind în accepțiunea noastră hemopatia

Articol intrat la redacție în data de: 03.09.2008

Acceptat în data de: 10.09.2008

Adresa pentru corespondență: parvuandrada@hotmail.com

care produce cel mai pronunțat impact psihologic asupra pacienților. Observând că leucemia acută impune discutarea unor probleme specifice, am organizat un grup omogen pentru pacienții cu această boală. Durata desfășurării unei ședințe de grup este de 60-90 minute.

Scopul lucrării constă în compararea eficienței susținerii psihologice a pacienților cu leucemie acută în cadrul grupurilor omogene de suport față de grupurile heterogene.

Material și metode

Grupurile heterogene se desfășoară săptămânal, întrunesc un număr variabil de participanți (maxim 16), cu vârste diferite, grade de erudiție diferite, provenind din medii diferite, prezentând diverse hemopatii, aflate în stadii diferite. Grupurile sunt deschise și aparținătorilor.

Grupurile omogene pentru leucemia acută se desfășoară mai rar, trimestrial, întrunind pacienți cu această boală internați sau provenind din afara spitalului, aflați în cursul tratamentului, sau pacienți în remisiune completă care au încheiat tratamentul, pacienți „veterani”, după cum îi denuște literatura de specialitate [4]. Aceste grupuri se desfășoară mai rar, deoarece necesită un efort mai mare pentru organizarea lor, trebuind planificate în funcție de perioada de aplazie a pacienților internați (cei aflați în această perioadă necesită izolare, neputând participa la ședință), respectiv de zilele în care pot participa pacienții invitați de acasă, aceștia neputând lipsi deoarece reprezintă un sprijin real pentru pacienții internați.

Tipurile de abordare psihologică, modalitățile de intervenție, respectiv scopurile terapeutice practicate în cadrul grupurilor de suport [5,6,7,8,9] sunt prezentate în tabelul nr.1.

Pentru a compara eficiența suportului psihologic acordat în cadrul celor două categorii de grupuri, am cerut unui număr de 10 pacienți care au participat la ambele

tipuri de ședințe de grup să ne acorde un feed-back oral în care am urmărit următoarele aspecte: modul în care s-au simțit înțeleși sau nu de către ceilalți sau de către moderatori, enumerarea problemelor specifice bolii lor care au fost luate în discuție, gradul de interes pe care l-au avut problemele discutate, aspecte cu totul noi aflate în cadrul ședinței de grup. De asemenea am comparat și observațiile moderatorilor cu privire la modalitatea de desfășurare a ședințelor, moderatorii urmărind din punct de vedere nonverbal și verbal implicarea pacienților cu leucemie acută la discuții în cazul ambelor grupuri, încercând să observe dacă există momente în care interesul a fost scăzut sau pacienții au devenit pasivi. După fiecare ședință de grup am practicat și o modalitate vizuală de feed-back prin care am încercat să comparăm starea de spirit a participanților la sfârșitul ședinței, față de cea de la debutul acesteia (figura nr. 1).

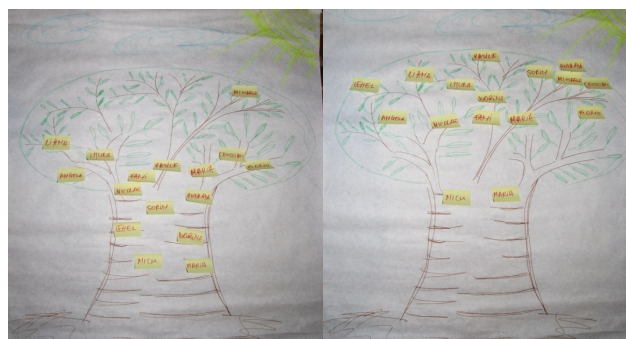


Fig. 1. Modalitate vizuală de feedback utilizată la o ședință a grupului omogen pentru leucemia acută. Pacienții sunt solicitați să-și reprezinte starea de spirit înainte (stânga) și după desfășurarea ședinței de grup (dreapta). Cu cât sunt mai îngrijorați, deprimati, dominați de griji determinate de boală, se vor situa spre baza desenului („sunt la pământ”), iar cu cât se simt mai bine, relaxați, se vor situa mai sus. Se observă deplasarea tuturor numerelor mai sus la finalul ședinței, față de începutul acesteia.

Tabel 1. Tipurile de abordare psihologică în cadrul grupului de suport.

Abordarea pacienților în cadrul grupului de suport	Scop	Mijloace
Aspectul informațional-educational	1. Îmbunătățirea nivelului de cunoaștere a patologiei fiecărui bolnav 2. Creșterea complianței terapeutice și a motivației pacienților	1. Discutarea anumitor teme propuse de pacienți 2. Informarea pacienților cu privire la sursele pertinente de obținere a informațiilor
Aspectul cognitiv-comportamental	1. Identificarea modalităților de coping practicate de pacienți 2. Depășirea unor modalități de coping inefficient (negarea, depresia, furia, pasivitatea) Deprinderea unor strategii de coping eficient (acceptarea, atitudinea activă, de luptă cu boala)	1. Discuții de grup, analizarea beneficiilor unui anumit tip de comportament 2. Complimentarea, empowermentul copingului eficient 3. Deprinderea unor tehnici de control al unor simptome (durerea, anxietatea, insomnia) prin tehnici de relaxare, autohipnoză
Acordarea suportului emoțional	Detensionarea pacientului, scăderea gradului de anxietate sau depresie	1. Încurajarea dezvoltării trăirilor și sentimentelor de către bolnavi 2. Reflectarea sentimentelor de către moderatorii grupului 3. Orientarea pe soluții

Tabel 2. Avantajele și dezavantajele grupurilor de suport omogene și heterogene.

	GRUPUL HETEROGEN DE SUPORT PENTRU PACIENȚII HEMATOLOGICI	GRUP OMOGEN DE SUPORT PENTRU PACIENȚII CU LEUCEMIE ACUTĂ
Avantaje	1. Pacienții nou diagnosticați învață chestiuni generale din experiența pacienților veterani (scad temerile față de diagnosticul de malignitate, crește încrederea în medic și tratament). 2. Heterogenitatea participanților (personalitate, vârstă, patologie, mediu, grad de școlarizare) determină varietatea problemelor aduse în discuție și experiențelor împărtășite de către participanți.	1. Se discută probleme specifice unei boli. 2. Gradul de empatie între participanți este mai ridicat. 3. Atenția și implicarea participanților sunt crescute. 4. Participare activă a tuturor participanților pe tot parcursul ședinței.
Dezavantaje	1. Se discută probleme generale, specificitate scăzută pentru o boală anume. 2. Problemele specifice unei boli ajută un număr limitat de participanți, cei care au alt diagnostic se simt marginalizați, izolați, neînțeleși. 3. Apariția de confuzii, unii bolnavi extrapolând asupra patologiei lor toate informațiile discutate în cadrul grupului. 4. Pacienții cu leucemie acută realizează că suferă de o boală mai gravă decât a altor pacienți.	1. Necesită o organizare mai îndelungată din partea moderatorilor, invitarea unor participanți (pacienți) din afara spitalului.

Rezultate și discuții

Cei 10 pacienți cu leucemie acută participanți la ambele tipuri de grupuri de suport au răspuns în unanimitate că s-au simțit mai bine și mai bine înțeleși în cadrul grupului omogen de suport. Cei care erau la primele cure de tratament au pus întrebări pacienților “veterani” cu privire la complicații (dacă apar aceleași complicații după toate curele, prevenirea complicațiilor de tipul mucozitei, candidozei, dispariția complicațiilor de tipul neuropatiei postcitostatice), tratamente naturiste, sentimente declanșate de apariția bolii. Ei s-au simțit “înțeleși” când au descoperit că și alți pacienți au parcurs aceleași stări sufletești, respectiv când moderatorii au prezentat care sunt cele cinci etape psihologice de adaptare la cancer (negarea, furia, depresia, acordul, acceptarea - [10], etape, trăiri absolut normale pentru persoanele aflate în situația respectivă). Pacienții “veterani” și-au împărtășit resursele care i-au ajutat să treacă mai ușor peste toate problemele psihologice specifice leucemiei: familia, religia, hobby-urile, scopuri propuse pentru viitor, susținerea în cadrul grupului de suport, etc. Toți pacienții care au oferit feed-back au considerat că temele de discuție le-au suscitât interesul, că au aflat și informații noi, iar cele pe care le dețineau deja și au fost reamintite nu i-au plictisit, ci i-au făcut să simtă empatia celor din jur care au aceleași probleme.

Cerând pacienților să compare aceste discuții cu cele de la grupurile heterogene de suport la care au participat, au apreciat faptul că uneori în cadrul grupului heterogen s-au discutat probleme generale, iar abordarea unui detaliu sau a unei probleme specifice unei alte boli decât cea a subiectului în cauză în cadrul grupului heterogen ajută doar un participant al grupului, ceilalți putându-se simți marginalizați, izolați, chiar neînțeleși sau pot considera faptul că problemele lor nu sunt considerate importante. De asemenea, discutarea detaliilor legate de o anumită patologie în acest grup heterogen a dus la confuzii, unii bolnavi încercând să extrapoleze informațiile asupra bolii

lor.

Concluziile reieșite din urmărirea nonverbală a pacienților de către moderatorii au fost în concordanță cu cele spuse de către pacienți. În cadrul grupului omogen, toți participanții au fost cu mult mai atenți și implicați, atât verbal cât și nonverbal, spre deosebire de grupul heterogen unde am observat că au existat pacienți care au participat activ numai la discuțiile cu privire la persoana sau boala lor. Un aspect negativ realizat de către pacienții cu leucemie acută participanți la ședințele heterogene a fost faptul că descoperind că leucemia acută presupune un tratament mai intensiv, spitalizare mai îndelungată, complicații mai grave decât alte hemopatii, au ajuns la concluzia că boala lor este cea mai gravă, acest aspect putând cauza anxietate, depresie.

Concluzii

Analizând feed-back-ul oferit de participanții la ambele tipuri de grupuri de suport, analizând comportamentul participanților și având în vedere și eforturile de organizare ale grupurilor, reiese faptul că există avantaje și dezavantaje ale fiecărui tip de grup - tabelul nr. 2. Din punctul strict de vedere al susținerii psihologice a pacienților cu leucemie acută, grupul omogen este mai adecvat, acesta necesitând un mai mare efort pentru organizare, respectiv mobilizarea unor pacienți externi.

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. Lesko ML. Hematopoietic Dyscrasias. In: Jimmie C. Holland, editor. *Psycho-oncology*. New York, Oxford University Press; 1998, 406-415.
3. Spira JL. Group Therapies. In: Jimmie C. Holland, editor. *Psycho-oncology*. New York, Oxford University Press; 1998, 701-714.

4. Kornblith AB. Psychological Adaptation of Cancer Survivors. In: Jimmie C. Holland, editor. *Psycho-oncology*. New York, Oxford University Press; 1998, 223-254.
5. Dafinoiu I, Vargha JL. Terapia cognitiv-comportamentală. În: Dafinoiu I, ed. *Psihoterapii scurte*. București, Polirom; 2005, 13-38
6. Dafinoiu I, Vargha JL. Tehnici psihoterapeutice cognitiv-comportamentale. În: Dafinoiu I, ed. *Psihoterapii scurte*. București, Polirom; 2005, 39-83.
7. Barus-Michel J, Giust-Desprairies F, Ridet L Analiza situațiilor de criză. În: *Crize. Abordare psihosocială clinică*. Iași, Polirom; 1997, 43-54.
8. Guimon J, Weber-Rouget B, Terapii scurte de grup. Comportamente și ilustrări clinice. Iași: Polirom, 2006, 37-73.
9. Skolka E. Consilierea și psihoterapia bolnavilor aflați în fază terminală. Abordări psihoterapeutice tradiționale. În: *Aspecte ale asistenței bolnavului aflat în stadiu terminal*. Cluj-Napoca, Casa cărții de știință, 2004, 188-191.
10. Kubler Ross E. *On death and Dying*. New York: Touchstone, Simon & Scuster Inc.; 1997, 8-90.

TIROIDITA AUTOIMUNĂ LA COPIII ȘI ADOLESCENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1

OCTAVIA COSTIN¹, PAULA GRIGORESCU-SIDO¹, VICTORIA CREȚ²

¹Clinica Pediatrie I „Axente Iancu”, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca

Rezumat

Copiii și adolescenții cu diabet zaharat insulino-dependent prezintă risc crescut de a dezvolta în evoluția bolii și alte manifestări autoimune, dintre care tiroidita Hashimoto este cea mai frecventă. Posibila asociere în aceste cazuri a disfuncției tiroidiene poate avea consecințe negative asupra dezvoltării staturo-ponderale, pubertare și a calității controlului glicemic.

Obiectivele studiului au fost aprecierea prevalenței tiroiditei autoimune și a disfuncției tiroidiene la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1. Materialul a fost reprezentat de 47 de copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 1 aflați în evidența Clinicii Pediatrie I Cluj, iar metodele de lucru au inclus examenul clinic complet, determinarea concentrațiilor serice ale anticorpilor antitiroidperoxidază, hormonului tireotrop (TSH), fracțiunii libere a tiroxinei (fT4), hemoglobinei glicate și evaluarea ultrasonografică a glandei tiroide.

Rezultatele studiului au arătat o prevalență a tiroiditei autoimune de 23,4%, cu predominanța netă a sexului feminin (81,8%). Hipofuncția tiroidiană s-a asociat la 4 pacienți, ceea ce reprezintă 8,5% din totalul celor evaluați și 36,3% din cazurile cu tiroidită autoimună, 3 dintre aceștia prezentând deteriorarea calității controlului glicemic, ameliorat ulterior sub terapie de substituție hormonală cu L-Thyroxină. Nu au existat diferențe semnificative statistice pentru vârsta la momentul debutului diabetului zaharat și durata de evoluție a acestuia între lotul copiilor cu titru crescut, respectiv normal, al anticorpilor antitiroidperoxidază.

În concluzie, prevalența crescută a tiroiditei autoimune la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1 motivează necesitatea monitorizării titrului anticorpilor antitiroidperoxidază și a statusului funcțional tiroidian la acești pacienți.

Cuvinte cheie: tiroidită autoimună, diabet zaharat insulino-dependent, copii.

AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Abstract

Children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have an increased risk to develop other autoimmune manifestations; the most frequent is Hashimoto's thyroiditis that is the common cause of acquired hypothyroidism in children, with negative consequences on glycemic control, somatic and pubertar development.

Our objective was to define the prevalence of autoimmune thyroiditis and the presence of thyroid dysfunction in these patients. Material was represented by 47 children with type 1 diabetes mellitus. Methods: clinical examination, chemiluminiscent assay of the serum level of thyroid peroxidase antibody (ATPO), thyroid-stimulating hormone, thyroid hormone levels, measurement of glycated haemoglobin and thyroid ultrasonography.

Results. The prevalence of autoimmune thyroiditis was 23,4% with high predominance of female (81,8%) and the thyroid dysfunction was present in 4 patients (8,5%) who required treatment with L-thyroxin. We didn't find a relation between age at the beginning of diabetes or duration of illness and the presence of positive

ATPO.

Conclusions. The screening for autoimmune thyroiditis and thyroid dysfunction is necessary in all children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.

Keywords: autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, children.

Introducere

Patogeneza autoimună a diabetului zaharat insulino-dependent motivează posibila asociere în evoluția bolii și a altor entități autoimune (tiroidita Hashimoto, boala Addison, enteropatia indusă de gluten) cu o frecvență mai mare decât în populația generală [1,2]. Dintre acestea, cea mai frecventă este tiroidita Hashimoto a cărei prevalență la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1 are limite largi de variație (13–41%) dependente de rasă, areal geografic, vârstă, sex și durata de evoluție a diabetului [3,4]. Caracterizată prin prezența autoanticorpilor specifici tiroidieni, tiroidita autoimună este cea mai frecventă cauză de hipotiroidism dobândit în zonele fără carență de iod [5]. Asocierea în grade variate a disfuncției tiroidiene poate afecta creșterea staturală, curba ponderală, dezvoltarea pubertară și calitatea controlului glicemic, ceea ce motivează necesitatea screeningului și a diagnosticului precoce [6].

Obiective

Prezentul studiu și-a propus identificarea elementelor clinice, imunologice și ultrasonografice sugestive pentru asocierea tiroiditei autoimune la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1, aprecierea prevalenței acesteia și a relației dintre calitatea controlului glicemic și prezența disfuncției tiroidiene.

Material și metodă

Lotul de studiu a fost reprezentat de 47 de copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 1, de ambele sexe, aflați în evidența Clinicii Pediatrie I Cluj. Studiul a avut caracter prospectiv și s-a derulat pe o perioadă de 4 ani (2004-2008).

Metodele de lucru au inclus:

- examen clinic complet incluzând identificarea gușei cu precizarea gradului acesteia (conform criteriilor OMS) și a semnelor de disfuncție tiroidiană;
- determinarea concentrației serice a anticorpilor antitiroidperoxidază (ATPO) prin metoda chemiluminiscenței, ca marker al afectării autoimune;
- precizarea statusului funcțional tiroidian prin determinarea concentrațiilor plasmatice ale TSH și fracțiunii libere a T_4 (ft_4) prin metode imunologice (ELISA);
- evaluarea ultrasonografică a regiunii cervicale anterioare (la pacienții cu gușă) pentru aprecierea volumului și structurii glandei tiroide;
- determinarea concentrației hemoglobinei glicate (HbA_{1c}) prin cromatografie pe coloane cu rășini

Articol intrat la redacție în data de: 07.05.2009

Acceptat în data de: 14.05.2009

Adresa pentru corespondență: octaviacostin@yahoo.com

schimbătoare de ioni, ca indicator al calității controlului glicemic [7].

Datele au fost prelucrate statistic calculând media aritmetică, deviația standard și determinând testul t-Student.

Rezultate

Lotul de studiu a inclus 27 fete și 20 băieți, având la momentul evaluării vârsta cuprinsă între 3,8 și 18 ani, cu o medie de $12,19 \pm 4,25$ ani. Distribuția pacienților în funcție de sex și vârstă a arătat predominanța fetelor în raport cu băieții ($F/M = 1,35/1$) și a grupei de vârstă 14-18 ani (figura 1).

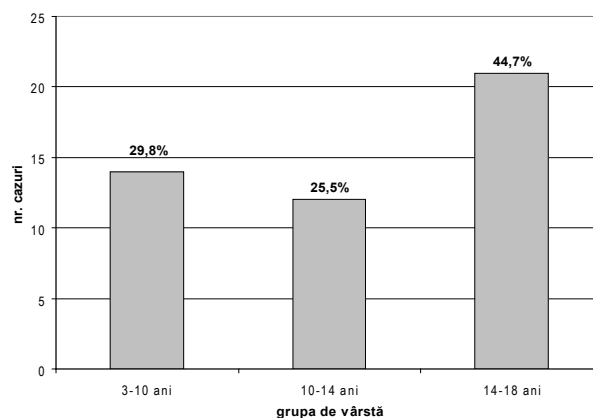


Fig. 1 – Distribuția subiecților pe grupe de vârstă.

Am înregistrat limite largi de variație, atât pentru vârsta de debut a diabetului zaharat, cât și pentru durata de evoluție a bolii la momentul evaluării (tabelul I).

Tabel I. Limitele de variație ale vârstei pacienților (la debutul bolii și la momentul evaluării) și duratei de evoluție a bolii.

	limite de variație	media $\pm$ DS
vârsta la debutul diabetului zaharat	0,75 – 15,7 ani	7,23 $\pm$ 3,40
vârsta la momentul evaluării	3,8 – 18 ani	12,19 $\pm$ 4,25
durata de evoluție a bolii	0 – 14,7 ani	4,96 $\pm$ 4,03

Determinarea titrului anticorpilor antitiroidperoxidază a permis evidențierea unor valori serice crescute peste limita considerată normală (sub 34 UI/ml) în 11 cazuri (figura 2), reprezentând 23,4% din totalul celor evaluate (figura 3). Din cei 11 subiecți, 9 au fost fete, ceea ce indică predominanța netă a sexului feminin ($F/M = 4,5/1$) în rândul copiilor și adolescenților diabetici care

asociază tiroidită Hashimoto.

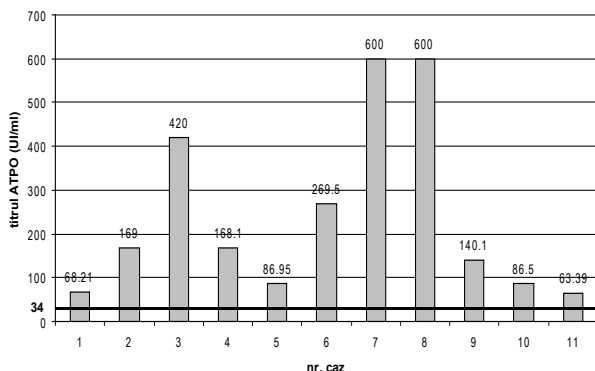


Fig. 2 – Titru anticorpilor antitiroidperoxidază la pacienții cu tiroidită Hashimoto.

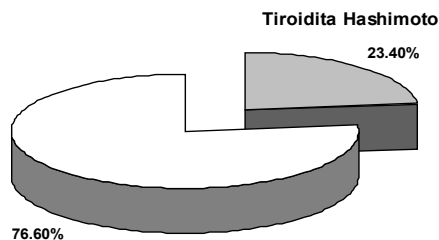


Fig. 3 – Prevalența tiroiditei Hashimoto în lotul de studiu.

Analiza celor 11 cazuri cu titru crescut al anticorpilor antitiroidperoxidază sub aspect clinic, ecografic și al statusului funcțional tiroidian a arătat prezența gușei (confirmată și ultrasonografic) la 7 pacienți (5 fete și 2 băieți) și a hipofuncției tiroidiene la 4 subiecți (36,3%). Toate cele 4 cazuri de hipotiroidism au asociat creșterea în volum a glandei tiroide și aspect ecografic caracteristic tiroiditei Hashimoto (tabelul II), fără alte manifestări clinice

de disfuncție tiroidiană.

Dintre cei 4 pacienți care au asociat hipotiroidism, la trei s-a constatat deteriorarea progresivă a calității controlului glicemic, atestată de valorile în creștere ale HbA_{1c} în intervalul de timp de 9 luni care a precedat instalarea disfuncției tiroidiene, iar după 3 luni de la inițierea terapiei de substituție hormonală cu L-Thyroxină (momentul 0) s-a înregistrat reducerea semnificativă a valorilor HbA_{1c} (figura 4).

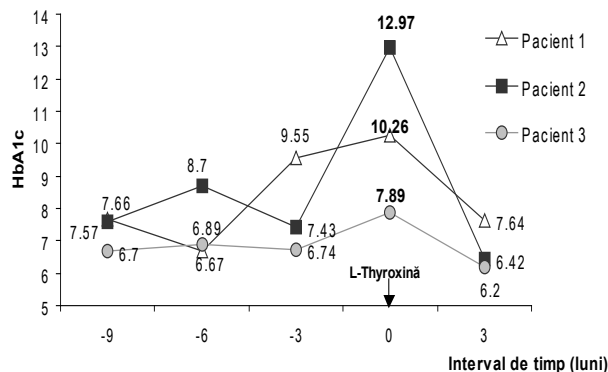


Fig.4 – Evoluția valorilor hemoglobinei glicate în raport cu momentul diagnosticării hipofuncției tiroidiene.

Pentru a aprecia în ce măsură screeningul pentru tiroidita autoimună este oportun la toți copiii și adolescenții cu diabet zaharat insulino-dependent sau numai la cazurile selectate în funcție de durata de evoluție a bolii și/sau vârsta la debutul acesteia am realizat o grupare a lotului de studiu în două subloturi:

- Lotul 1 = subiecții cu titru normal al anticorpilor ATPO;
- Lotul 2 = subiecții cu titru crescut de anticorpi ATPO.

Analiza comparativă a celor două loturi este prezentată în tabelul III.

Tabel II. Analiza cazurilor cu titru crescut al anticorpilor antitiroidperoxidază sub aspect clinic, ecografic și al funcției tiroidiene.

	Cazuri cu titru crescut de anticorpi ATPO (n = 11)		
	Gușă prezentă (n = 7)		Gușă absentă (n = 4)
Status funcțional tiroidian	normofuncțional (n = 3)	hipotiroidism (n = 4)	normofuncțional (n = 4)
Aspect ecografic al glandei tiroide	normal	hipoeogenitate omogenă/inomogenă cu structuri micronodulare	normal

Tabel III. Analiza comparativă a loturilor 1 și 2.

	Lot 1	Lot 2	p
raport F/M	1/1	4,5/1	
media vârstei de debut $\pm$ DS (ani)	7,06 $\pm$ 3,31	7,77 $\pm$ 3,80	0,55
media vârstei la momentul evaluării $\pm$ DS (ani)	12,07 $\pm$ 4,40	12,58 $\pm$ 3,90	0,73
durata medie de evoluție a diabetului $\pm$ DS (ani)	5,01 $\pm$ 4,20	4,81 $\pm$ 3,59	0,89
nr. cazuri cu gușă	4	7	
nr. cazuri cu disfuncție tiroidiană	0	4	

Așa cum se poate observa, diferența între valorile parametrilor analizați este lipsită de semnificație statistică.

Discuții

Tiroidita Hashimoto a fost prezentă la 11 dintre cei 47 de pacienți cu diabet zaharat tip 1 (23,4%). Această prevalență se încadrează în limitele largi raportate de diverse studii: 13% în Danemarca, 41% în S.U.A., fiind similară cu cea întâlnită în Brazilia (25,2%) și mai mare decât în alte țări europene ca de exemplu Ungaria (18,7%), Spania (17,6%) și Franța (17%) [3,4,8,9,10,11]. Heterogenitatea caracteristicilor populaționale și tipurile diferite de studii efectuate explică parțial această mare variabilitate, ceea ce motivează inițierea unor studii prospective asupra epidemiologiei și caracteristicilor tiroiditei autoimune la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1.

Predominanța fetelor în rândul pacienților cu tiroidită autoimună din lotul de studiu a fost evidentă, ele reprezentând 81,8%, constatare raportată și de alți autori și explicată prin frecvența mai mare a afecțiunilor autoimune la sexul feminin [1,12,13].

În studiul nostru nu au existat diferențe semnificative statistic pentru vârsta la momentul debutului diabetului zaharat și durata de evoluție a acestuia între lotul pacienților cu titru crescut, respectiv normal, al anticorpilor antitiroidperoxidază. Rezultatele din literatura de specialitate sunt discordante în acest sens. Astfel, există studii în care prezența tiroiditei Hashimoto este corelată cu vârsta mică de debut a diabetului și/sau cu durata mai lungă de evoluție a bolii [14,15], în timp ce alți autori infirmă aceste constatări [11,16]. Sunt însă două aspecte asupra cărora există puncte de vedere comune și anume: diagnosticul tiroiditei autoimune a fost precedat de cel al diabetului zaharat tip 1, iar prevalența acesteia este semnificativ mai mare în relație cu vârsta [12,17,18], ambele constatări fiind valabile și pentru studiul nostru. Astfel, prevalența tiroiditei autoimune a fost dublă la subiecții cu vârsta la momentul evaluării peste 10 ani comparativ cu cea din grupul copiilor sub 10 ani (34% versus 15,38%). În lotul nostru, cea mai mică vârstă la care s-a stabilit diagnosticul de tiroidită Hashimoto a fost de 3,8 ani și a coincis cu debutul diabetului zaharat, ceea ce vine să susțină recomandările recente ale Asociației Americane pentru Diabet Zaharat (American Diabetes Association-ADA) ca la pacienții cu diabet zaharat tip 1 screening-ul pentru tiroidita autoimună să fie inițiat încă de la debutul diabetului, iar monitorizarea ulterioară să fie modulată de aceste prime constatări [19].

Dintre cei 7 pacienți care au asociat gușă doar la patru evaluarea ultrasonografică a glandei tiroide a evidențiat modificări caracteristice tiroiditei autoimune, reprezentate de hipoecogenitate omogenă sau inomogenă cu structuri micronodulare. Explorarea ecografică s-a realizat doar în prezența gușei și/sau a titrului crescut al anticorpilor ATPO, selecția fiind motivată de lipsa de specificitate a aspectului

ultrasonografic în tiroidita Hashimoto [3,20].

Hipofuncția tiroidiană a fost prezentă la 4 pacienți ceea ce reprezintă 8,5% din totalul celor evaluați și 36,3% din cazurile cu tiroidită autoimună, valori similare cu cele raportate și de alte studii [21,22]. Asocierea hipotirodismului a determinat alterarea controlului glicemic la 3 dintre pacienți, ameliorat net sub terapia de substituție hormonală cu L-Thyroxină, ceea ce reprezintă un argument în favoarea monitorizării periodice a statusului funcțional tiroidian pentru a surprinde eventualele modificări încă din faza subclinică. Trebuie subliniat că toate cazurile de disfuncție tiroidiană s-au înregistrat la pacienți cu titru crescut al anticorpilor ATPO care prezentau asociat și modificări ultrasonografice ale glandei tiroide.

Concluzii

1. Tiroidita autoimună a avut o prevalență de 23,4% la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1, cu predominanța sexului feminin (81,8%).

2. Screening-ul pentru tiroidita Hashimoto, realizat prin dozarea anticorpilor ATPO, se impune la toți copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1, atât la debut cât și ulterior în evoluție, chiar în absența unei relații certe între titrul crescut al anticorpilor antitiroidperoxidază și vârsta la debutul diabetului zaharat, respectiv durata de evoluție a acestuia.

3. Asocierea hipofuncției tiroidiene, prezentă la 4 din cazurile cu tiroidită Hashimoto, cu alterarea calității controlului glicemic motivează necesitatea monitorizării periodice a statusului funcțional tiroidian pentru a permite intervenția terapeutică încă din faza subclinică.

4. Bilanțul funcțional tiroidian trebuie inclus în algoritmul de evaluare al tuturor pacienților diabetici care prezintă un control glicemic nesatisfăcător.

Bibliografie

1. Kabelitz M., Liesenkotter K.P., Stach B. et al.: „The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in a iodine replete area”, *Eur J Endocrinol*, 2003, 148 (3): 301-307.
2. Jaeger C., Hatziagelaki E., Petzoldt R. Bretzel R.G.: „Comparative Analysis of Organ-Specific Autoantibodies and Celiac Disease – Associated Antibodies in Type 1 Diabetic Patients, Their First-Degree Relatives, and Healthy Control Subjects”, *Diabetes Care*, 2001, 24 (1): 27-32.
3. Hansen D., Bennedbaek F.N., Hoier-Madsen M., Hegedus L., Jacobsen B.B.: „A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes”, *Eur J Endocrinol*, 2003, 148 (2): 245-251.
4. Brink S.J.: „Pediatric and adolescent thyroid disease”, *Timișoara Medical J.*, 2005, 55 (suppl 3): 23-24.
5. Grigorescu-Sido P., Grigorescu-Sido A.: „Tiroidita autoimună”, în Grigorescu-Sido P. – *Tratat elementar de Pediatrie*, vol. IV, Ed. Casa Cărții de Știință, 2000: 197-199.
6. Mohn A., Di Michele S., Di Luzio R., Tumini S., Chiarelli F.: „The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control

in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus", *Diabet Med*, 2002, 19 (1): 70-73.

7. Sacks D.B., Bruns D.E., Goldstein D.E., MacLaren N.K., McDonald J.M., Parrott M.: „**Guidelines and Recommendations** for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus", *Clinical Chemistry*, 2002, 48(3):436-472.

8. Araujo J., Brandao L., Guimaraes R.L. et al: „Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patient with type 1 diabetes", *Pediatric Diabetes*, 2008, 9(4): 272-276.

9. Korner A., Toth-Heyn P., Dezsofi A., Veres G., Madacsy L., Arato A.: „**Incidence of thyroid autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus**", *Orv Hetil*, 2008, 149(9): 401-406.

10. Roldan M.B., Alonso M., Barrio R.: „**Thyroid autoimmunity in children and adolescent with type 1 diabetes mellitus**", *Diabetes Nutr Metab*, 1999, 12(1): 27-31.

11. Maugendre D., Guilhem I., Karacatsanis C. et al: „**Anti-TPO antibodies and screening of thyroid dysfunction in type 1 diabetic patients**", *Ann Endocrinol*, 2000, 61 (6): 524-530.

12. Holl R.W., Bohm B., Loos U., Grabert M., Heinze E., Homoki J.: „**Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type**", *Horm Res*, 1999, 52 (3): 113-118.

13. Barker J.M.: „**Type 1 Diabetes-Associated Autoimmunity: Natural History, Genetic Associations and Screening**", *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (4): 1210-1217.

14. Kordonouri O., Klinghammer A., Lang E.B., Grueters-Kieslich A., Grabert M., Holl R.W.: „**Thyroid autoimmunity in children and adolescent with type 1 diabetes: a multicenter survey**", *Diabetes Care*, 2002, 25 (8): 1346-1350.

15. Goodwin G., Volkening L.K., Laffel L.M.: „**Younger Age at Onset of Type 1 Diabetes in Concordant Sibling Pairs Is Associated With Increased Risk for Autoimmune Thyroid Disease**", *Diabetes Care*, 2006, 29 (6): 1397-1398.

16. Barker J.M., Hoffenberg E., Yu J. et al: „**Autoantibody "Subspecificity" in Type 1 Diabetes**", *Diabetes Care*, 2005, 28 (4): 850-855.

17. Bilimoria K.Y., Pescovitz O.H., Dimeglio A.L.: „**Autoimmune thyroid dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus: screening guidelines based on a retrospective analysis**", *J Pediatric Metab*, 2003, 16 (8): 1111-1117.

18. Kordonouri O., Hartmann R., Deiss D., Wilms M., Grueters-Kieslich A.: „**Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: associations with gender, age, diabetes duration, and puberty**", *Arch Dis Child*, 2005, 90: 411-414.

19. American Diabetes Association: „**Summary of Revisions for the 2008 Clinical Practice Recommendation**", *Diabetes Care*, 2008, 31 (suppl 1): S3-S4.

20. Loy M., Cianchetti M.E., Cardia F., Melis A., Boi F., Mariotti S.: „**Correlation of computerized gray-scale sonographic findings with thyroid function and thyroid autoimmune activity in patients with Hashimoto's thyroiditis**", *J Clin Ultrasound*, 2004, 32 (3): 136-140.

21. Umpierrez G.E., Latif K.A., Murphy M.B. et al: „**Thyroid Dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study**", 2003, *Diabetes Care*, 26 (4): 1181-1185.

22. Kordonouri O., Deiss D., Danne T., Dorow A., Bassir C., Grueters-Kieslich A.: „**Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes**", *Diabet Med*, 2002, 19 (6): 518-521.

STATUSUL ODONTAL AL MOLARULUI DE 6 ANI ȘI FRECVENȚA ANOMALIILOR DENTO-MAXILARE ÎN FAZA A DOUA A DENTAȚIEI MIXTE. STUDIU PE UN LOT DE COPII DIN CLUJ-NAPOCA

MIHAELA PASTRAV¹, VIORICA ȚĂRMURE¹, OVIDIU PASTRAV², ELVIRA COCÂRLĂ

¹Catedra de Ortodonție, Facultatea de Medicină Dentară, U.M.F."Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

²Catedra de Odontologie, Facultatea de Medicină Dentară, U.M.F."Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Practica stomatologică ne confruntă adesea cu situații clinice deosebite în ceea ce privește patologia molarului de șase ani, dar mai ales legate de vârsta la care aceasta se manifestă. Având în vedere repercusiunile grave pe care le produce lipsa unui tratament corespunzător, atât din punct de vedere terapeutic, cât și al momentului intervenției, dorim să atragem încă o dată atenția, prin studiul efectuat și datele obținute, că este necesară o mai bună informare a pacienților, și în acest caz, a aparținătorilor, cu privire la riscurile pe termen lung, atât din punct de vedere al complicațiilor terapeutice care pot interveni, cât și al dezvoltării întregului aparat dento-maxilar.

Cuvinte cheie: molar de 6 ani, educație sanitară, dispensarizare.

THE ODONTAL STATUS OF THE FIRST PERMANENT MOLAR AND THE FRECVENCY OF DENTO-MAXILLARY ABNORMALITIES IN THE SECOND PHASE OF MIXED DENTITION. STUDY ON A GROUP OF CHILDREN IN CLUJ-NAPOCA

Summary

We are often confrunted in our daily practice with some unusual clinical situations regarding the pathology of the first permanent molar, but most important, regarding the age at that it appears. Because we all know how serious the consequences, in case of a lack of treatment, or a bad choice of the moment of therapy, are, we would like to draw once again your attention, through this study and the data we collected, on the importance of a better communication with the patients and their parents. They have to be informed about the long term risks they take upon themselves by not treating this molar, because the therapy gets more complicated and the whole development of the masticatory sytem is beeing affected.

Key words: first permanent molar, sanitary care, evaluation programs.

Introducere

Molarul de 6 ani este recunoscut ca cel mai important dinte de pe arcadă. Se consideră că pierderea lui timpurie generează dezordini morfologice și funcționale care se desfășoară în cascadă pe toată întinderea arcadei.

Erupția lui este un eveniment funcțional deosebit,

fiind obligat să suporte cele mai mari presiuni pe care are posibilitatea să le disperseze armonios prin arhitectura radiculară. M1 reprezintă singurul element stabil în tot timpul dentației mixte și preia, cel puțin până la erupția caninilor și incisivilor permanenți, o bună parte a mișcărilor mandibulare [1].

Kuntzel vede în M1 "copilul problemă al stomatologiei infantile", deoarece patologia sa este extrem de variată și complexă [2]. Ea debutează cu tulburările

Articol intrat la redacție în data de: 26.02.2009

Acceptat în data de: 17.03.2009

Adresa pentru corespondență: m_manasia@yahoo.de

odontogenezei și continuă cu tulburări topografice de erupție sau modificări ale poziției posteruptiv, carie dentară simplă și complicată, afecțiuni parodontale, consecințe ale extracției precoce a molarului de 6 ani. Afectarea M1 permanent influențează prognosticul și amplifică dificultatea tratamentului ortodontic în cazul anomaliilor dentomaxilare [3].

Obiective

Frecvența ridicată a cariei primului molar permanent rămâne în continuare o problemă, deși în ultimii ani a crescut preocuparea pentru starea de sănătate orală a populației. Fiind un dinte considerat temporar de către părinți, aceștia trec cu vederea eventualele leziuni incipiente, și de aceea, foarte frecvent, copiii ajung la medicul dentist cu leziuni avansate la nivelul molarului de 6 ani, care de multe ori impun sacrificarea dintelui.

De asemenea, mulți dintre micii pacienți se prezintă cu diferite tipuri de anomalii dento-maxilare, consecințe ale distrucției premature a zonei de sprijin, ale unor obiceiuri vicioase, sau pur și simplu, a neglijenței părinților, care observă unele modificări mult prea târziu, când o terapie interceptivă nu mai are nici un efect și singura variantă rămâne tratamentul ortodontic.

Lucrarea de față își propune să urmărească:

- statusul odontal al molarului de 6 ani în faza a doua a dentației mixte;
- interesul pentru sănătatea orală;
- anomaliile dento-maxilare prezente la această vârstă.

Material și metodă

S-a efectuat un studiu în anul 2008, pe un lot de 300 copii cu vârsta cuprinsă între 9 și 12 ani (faza a doua a dentației mixte) din două școli clujene.

Fiecarui copil i s-a întocmit o foaie de observație care conținea date referitoare la vârstă, sex, condiții socio-economice, gradul de preocupare a părinților pentru starea de sănătate orală a copiilor (în funcție de numărul vizitelor anuale la medicul dentist).

S-a notat formula dentară, starea molarului de 6 ani (integru, afectat de carie simplă - 1,2 sau mai mult de două suprafețe: carie complicată, rest radicular, extras anterior datei de examinare), precum și prezența și tipul anomaliilor dento-maxilare.

De asemenea, în funcție de numărul vizitelor la medicul dentist au rezultat două loturi: primul, cel al copiilor care merg la controale regulate, și cel de-al doilea, în care au fost incluși copiii care se prezintă doar în urgență la un medic dentist.

Rezultate și discuții

Din analiza datelor la cei 300 de copii, am constatat că din cei 1200 de molar primi permanenți care ar fi trebuit să fie prezenți, un număr de 127 (11%) erau absenți.

Absența s-a datorat în totalitate extracțiilor.

Din cei 1073 de molar prezenți, doar 176 erau integri, raportat la un număr total de M1 (1200) care ar fi trebuit să fie prezenți, însemnând un procent de doar 15%.

Din totalul molarilor de 6 ani prezenți, 523 (43%) erau cariați și 375 (31%) erau obturați.

Tabel 1. Afectarea prin carie a molarului prim permanent.

Total M1 la 300 copii	M1 integri	M1 cariați	M1 obturați	M1 extrași
1200 100%	175 15%	523 43%	375 31%	127 11%

În funcție de numărul vizitelor anuale la medicul dentist, respectiv de prezentarea la controale periodice sau doar în caz de urgență, copiii au putut fi împărțiți în două loturi: primul lot a cuprins 114 copii care s-au prezentat periodic la un control stomatologic. Din cei 456 de molar primi permanenți care ar fi trebuit să fie prezenți, 102 (22%) erau integri, 123 (27%) cariați, 217 (48%) obturați și 14 (3%) extrași.

Al doilea lot a cuprins 186 copii care s-au prezentat doar în urgență la medicul dentist. Din cei 744 de molar primi permanenți care ar fi trebuit să fie prezenți, în momentul examinării s-au constatat următoarele: 38 (5,1%) erau integri, 487 (65,4%) cariați, 106 (14,2%) obturați și 113 (15,1%) extrași.

Tabel 2. Tabel comparativ a celor două loturi.

Vizite la medicul dentist	M1 integri	M1 cariați	M1 obturați	M1 extrași
Lot I: Control periodic	22%	27%	48%	3%
Lot II: Prezentare în urgență	5,1%	65,4%	14,2%	15,1%

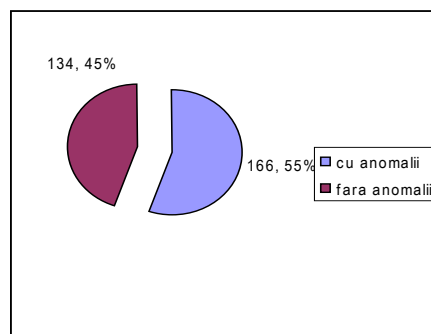


Fig.1. Prezența anomaliilor dento-maxilare la lotul studiat.

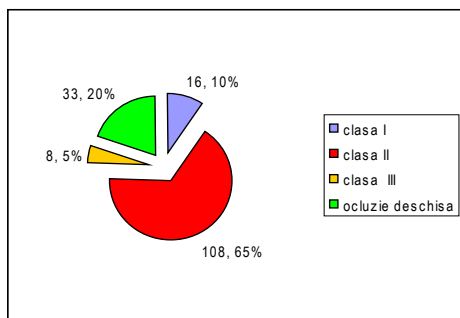


Fig.2. Tipurile de anomalii dento-maxilare prezente la lotul studiat.

În ceea ce privește anomaliile dento-maxilare, din 300 de copii examinați, 166 (55%) au fost diagnosticați clinic cu una dintre următoarele anomalii: clasa I Angle (10%), clasa a II-a (65%), clasa a III-a (5%) și ocluzie deschisă (20%) (Ocluzia deschisă a fost observată atât în cadrul anomaliilor încadrate în clasa I, cât și în clasa a II-a).

În ceea ce privește preocuparea pentru starea de sănătate orală, s-a constatat că o parte dintre copii (114-38%) sunt cuprinși într-un program de dispensarizare stomatologică, mergând la un medic dentist cel puțin o dată pe an.

Trebuie însă subliniat faptul că, în ciuda eforturilor părinților, mulți dintre medicii dentiști abordați refuză tratamentul micilor pacienți (de teama unor dificultăți de colaborare), și, din păcate, o mare parte din cei care tratează această grupă de vârstă nu o face corespunzător, fără a se gândi de multe ori că tratamentul conservativ este întotdeauna o alternativă pentru extracție, chiar dacă vorbim de dinți temporari.

Este important de amintit faptul că, indiferent de categoria în care s-au încadrat copiii, majoritatea părinților nu cunosc faptul că molarul de 6 ani este un dinte definitiv, fiind un dinte de completare și nu unul de înlocuire, deci nu îl tratează ca atare, neglijându-l, fiind de părere că „oricum se va schimba” [4].

Studiul efectuat subliniază importanța dispensării stomatologice, diferențele în ceea ce privește afectarea carioasă a molarului prim permanent fiind evidente la nivelul celor două loturi. Este necesară implementarea

unui program de dispensarizare stomatologică (acolo unde acesta lipsește), deoarece se știe că este „mai ușor să previi, decât să tratezi” [5].

În ceea ce privește anomaliile dento-maxilare, acestea au fost prezente la un număr mare de pacienți: din cei 300 copii examinați, 166 (55%) au fost diagnosticați cu o anomalie dentomaxilară. Trebuie amintit faptul că, în majoritatea cazurilor, părinții au fost alarmați de prezența anomaliilor dento-maxilare, prezentându-se la medicul dentist. Ei s-au arătat surprinși de importanța problemelor odontale, mulți dintre ei recunoscând faptul că, dacă nu ar fi observat anomalia dento-maxilară, ar fi temporizat vizita la medic.

Concluzii

1. M1 permanent reprezintă elementul stabil în tot timpul dențiației mixte, și preia, cel puțin până la erupția incisivilor și caninilor permanenți, o bună parte a mișcărilor mandibulare.

2. Datorită particularităților morfologice și a perioadei de erupție îndelungate, alături de dinții temporari cariați, primul molar permanent prezintă o vulnerabilitate crescută la carie și la complicațiile acesteia.

3. Datorită susceptibilității crescute la carie (mai ales a molarului de 6 ani), care duce de multe ori la extracții premature, riscul anomaliilor dento-maxilare este ridicat la această grupă de vârstă (9-12 ani).

4. Se observă o creștere a interesului pentru starea de sănătate orală a copiilor, dar datorită lipsei unor programe de dispensarizare stomatologică, de multe ori acest lucru este tardiv, mulți dintre micii pacienți prezentându-se cu carii complicate, și chiar cu extracții la nivelul molarului de 6 ani.

Bibliografie

1. Cocârlă E., Stomatologie Pediatrică, Ed. Medicală Universitară Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca 2000,
2. Künzel W., Kinderstomatologie, Ed. J.A.B., Leipzig 1988, 87-95;
3. Boboc Gh., Aparatul dento-maxilar. Formare și dezvoltare, Ed. Medicală, Buc.1995, 316-347;
4. Firu P., Ocluzia și malocluzia dentară la copii și tineri, Rev. Stomat., București, 1993, 46-53;
5. Firu P., Zarnea L., Stomatologia infantilă, Ed. Medicală, București, 1973, 134- 139

SINDROM KLINEFELTER CU MOZAICISM 46XY/47XXY ÎN ASOCIERE CU MULTIPLE AFECȚIUNI ENDOCRINE, ANEMIE BIERMER ȘI AGENEZIE RENALĂ UNILATERALĂ

MARIANA STROE, ANA-MARIA CHIRILĂ, CARMEN TOMA,
GHEORGHE DRĂGĂTOIU, GEORGETA HAZI, PAVEL ORBAI,
ILEANA DUNCEA

Clinica de Endocrinologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Sindromul Klinefelter este cea mai cunoscută tulburare a sexului cromozomial și are o frecvență de 1/600 de nou-născuți de sex masculin. Autorii prezintă un caz rar de sindrom Klinefelter (mozaicism), cu disfuncții endocrine multiple, anemie Biermer, rinichi unic congenital. De asemenea se discută patogenia acestor afecțiuni în conexiune cu sindromul Klinefelter.

Se subliniază raritatea cazurilor cu acest tip de sindrom Klinefelter (46XY/47XXY), asociat cu multiple anomalii somatice și complicații endocrine în literatura medicală.

Cuvinte cheie: hipogonadism, hipertiroidie, hiperparatiroidie, anemie Biermer, rinichi unic congenital, osteoporoza.

KLINEFELTER SYNDROME WITH MOZAICISM 46XY/47XXY ASSOCIATED WITH MULTIPLE ENDOCRINES DISORDERS, BIERMER ANEMIA AND UNILATERAL RENAL AGENESIS

Abstract

Klinefelter syndrome is the most known disorder of the sex chromosomes with a frequency of 1/600 male newborns. The authors present a rare case of Klinefelter syndrome (mozaicism) with multiple dysfunctions, Biermer anemia, unilateral renal agenesis and also they discuss the pathogenesis of these diseases, connected with Klinefelter syndrome.

They emphasize the rarity of this type of Klinefelter syndrome (46XY/47XXY) associated with multiples somatic anomalies and endocrine complications.

Keywords: hypogonadism, hypertyroidism, hyperparathyroidism, Biermer anemia, unilateral renal agenesis, osteoporosis.

Introducere

Sindromul Klinefelter este cea mai frecventă cauză de hipogonadism masculin și a fost descris pentru prima dată de către Dr. Harry Klinefelter și colaboratorii în 1942. Acesta l-a definit ca un sindrom manifestat prin atrofie testiculară, ginecomastie și azoospermie. Mai târziu, în anul 1959, cercetătorii au descoperit că bărbații cu acest grup de simptome prezintă anomalii ale cromozomilor de sex. Sindromul este definit clasic prin cariotipul 47XXY, dar s-au pus în evidență variante cu mozaicism (cea mai des întâlnită fiind varianta 46XY/47XXY), numeroase variante

suplimentare de sindrom Klinefelter, inclusiv variantele cu linii celulare uniforme (48XXY, 48XXXY, 49XXXXY, 49XXXXYY). În funcție de numărul de cromozomi X sau Y în plus față de cariotipul normal masculin, au fost descrise anomalii somatice și cognitive.

Prezentarea cazului

Vă prezentăm evoluția clinică a unui pacient, în prezent în vârstă de 64 de ani, cu talia de 174 cm și cu o greutate de 80 kg, cu distanța pube-sol de 104 cm, distanța vertex-pube de 70 cm și cu deschiderea brațelor de 175 cm, prezentând un morfotip sexual hipoandric, ginecomastie, cordoane varicoase la nivelul membrelor inferioare. Bilanțul biochimic și hormonal a fost: hematii = 4150000/mm², hemoglobina = 12,4 g/dl, hematocrit = 37,9%, calciu

Articol intrat la redacție în data de: 11.11.2008

Primit sub formă revizuită în data de: 03.05.2009

Acceptat în data de: 07.05.2009

Adresa pentru corespondență: camcus@yahoo.com

ionic = 4 mg/dl, calciu total = 9,23 mg/dl, fosfataza alcalină = 59,4 mUI/ml, PTH = 65 pg/ml (15-65pg/ml), testosteron = 0,75 nmol/l (9,9-27,8 nmol/l), estradiol = 90 ng/ml (15-60ng/ml), FSH = 10,5 mUI/ml (1-10,5mUI/ml), LH = 6 mUI/ml (1-5,8 mUI/ml), TSH = 3,02 mUI/ml (0,49-4,67 mUI/ml), FT4 = 1,21 ng/dl (0,71-1,85 ng/dl) (N.A. în paranteză sunt notate valorile normale pentru vârstă și sex).

La vârsta de 13 ani pacientul a fost adresat medicului endocrinolog pentru investigarea unui impuberism, prezentând testicule mici, lipsa dezvoltării caracterelor sexuale secundare, dar fără anosmie (figura 1). În urma explorărilor a fost diagnosticat cu sindrom Klinefelter și a fost demarat un tratament substitutiv cu preparate de testosteron. Menționăm că tratamentul substitutiv a fost unul intermitent. Diagnosticul a fost confirmat în anul 2008 când a fost realizat cariotipul care a demonstrat la acest pacient un mozaicism: 46XY/47XXY (16%). Spermograma efectuată pune în evidență azoospermia, iar biopsia testiculară evidențiază hialinizarea tubilor seminiferi cu fibrozarea țesutului intertubar. În urma tratamentului substitutiv s-a realizat sexualizarea parțială, obținându-se un stadiu Tanner P IV. Precizăm că vârsta mamei la naștere a fost de 37 ani și a tatălui de 29 ani, fără a exista un istoric de consangvinitate și fără antecedente personale patologice semnificative.



Fig. 1. Prezentare clinică: ginecomastie, organe genitale externe slab dezvoltate.



Fig. 2. Aspect CT: agenezie renală dreaptă.

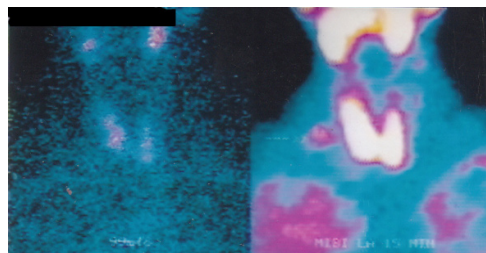


Fig. 3. Scintigrafie dublă cu Tc 99 și Tc MIBI; săgeata albă: adenom paratiroidian.

Doisprezece ani mai târziu pacientul se internează acuzând scădere în greutate (12 kg în 2 luni), tremurături ale extremităților, transpirații, insomnii, palpitații, tranzit intestinal accelerat. Explorările efectuate la vremea respectivă au evidențiat valori ridicate ale radioiodcaptorii și cazul a fost interpretat ca hipertiroidism și a fost instituit un tratament cu carbimazol și ulterior metilthiouracil. Simptomatologia s-a ameliorat și tratamentul a fost întrerupt după trei ani cu menținerea stării de eutiroidie până în prezent, dar cu un aspect ecografic ce pledează pentru o tiroidită Hashimoto. Acest aspect împreună cu anticorpi antitireoperoxidază pozitivi (108 UI/ml) a ridicat suspiciunea unei hashitoxicoze la vremea respectivă.

După 42 de ani de la diagnosticul sindromului Klinefelter, ca urmare a unor investigații pentru o infecție urinară, este pus diagnosticul de anemie Biermer, pacientul aflându-se de atunci sub tratament cu vitamina B12 100μg/lună. Tot cu această ocazie se pune în evidență, pentru prima dată, un rinichi unic congenital (agenezie renală dreaptă) în urma unei urografii. Diagnosticul este confirmat și prin imagini de tomografie computerizată (figura 2).

În 2005 bolnavul se internează pentru investigarea unei hipercalcemii. În cursul internării, nivelul parathormonului este crescut în dozări succesive cu valori până la 250,4 pg/ml, iar scintigrafia cu Technetiu MIBI evidențiază o arie de hiperfixare patologică cu diametrul de aproximativ 1,5 cm localizată laterocervical drept cu wash-out rapid. Acest aspect scintigrafic pledează pentru un adenom paratiroidian laterocervical drept (figura 3). Nu au fost depistate complicații renale, dar pacientul a fost diagnosticat cu osteoporoză. S-a efectuat cura chirurgicală a adenomului paratiroidian, cu normalizarea valorilor parathormonului și s-a introdus tratament cu bifosfonați, preparate de calciu și vitamina D3, cu ameliorarea valorilor

absorbțometriei duale cu raze X (DXA) la trei ani după intervenție.

Discuții

Sindromul Klinefelter este cea mai frecventă boală cromozomială asociată cu hipogonadismul masculin și cu infertilitatea. Forma clasică este definită de cariotipul 47XXY, existând însă numeroase forme caracterizate de un număr variabil de cromozomi X și Y, precum și mozaicisme. Sindromul se caracterizează prin talie înaltă, hipogonadism (testicule mici, azoospermie/oligospermie), ginecomastie, pilozitate scăzută, tulburări comportamentale cu intelect diminuat în 10% din cazuri, hialinizarea și fibroza tubilor seminiferi, iar hormonal se definește prin nivele scăzute de testosteron și nivele crescute de gonadotropine și estradiol [1].

Spre deosebire de tabloul clinic clasic, în mozaicisme se descriu numeroase fenotipuri. S-a sugerat că trăsăturile genetice ale cromozomului supranumerar și originea sa maternă sau paternă pot influența fenotipul pacienților cu sindrom Klinefelter [2]. Această ipoteză este susținută și de faptul că deficitul androgenic singur nu poate explica modificările clinice ale acestor pacienți [3].

Cu fiecare cromozom X sau Y adăugat la cariotipul normal masculin riscul de anomalii fizice și psihice crește. Astfel, în general amplitudinea anomaliilor fenotipice, inclusiv retardul intelectual, este direct proporțională cu numărul de cromozomi X supranumerari. Coeficientul de inteligență scade cu aproximativ 15 puncte cu fiecare cromozom X în plus [3].

În 1965 Green și Singer au descris pentru prima oară o asociere între sindromul Klinefelter și hipertiroidism [4], iar ulterior asocierea între cele două afecțiuni a fost rareori descrisă. Se pare că anomaliile cromozomului X contribuie la dezvoltarea afecțiunilor tiroidiene, dar mecanismele fiziopatologice nu sunt cunoscute [5]. În cele mai multe cazuri funcția tiroidiană în afecțiunile glandei tiroide asociate sindromului Klinefelter este nemodificată (de exemplu tiroidita Hashimoto cu normofuncție) [6]. În cazul pacientului prezentat funcția tiroidiană la evaluarea actuală este în limite normale, dar a existat un episod de hiperfuncție tiroidiană care anamnestic nu poate fi asociat unei oftalmopatii, iar prezența anticorpilor antitiroidperoxidază ridică problema unei hashitoxicoze, deși în acest caz ar fi neobișnuită menținerea unei stări de eutiroidie timp de aproximativ 40 de ani.

Frecvența bolilor autoimune în sindromul Klinefelter este crescută și probabil în relație cu anomaliile cromozomilor sexuali. Cum frecvența bolilor autoimune este mai mare la femei, a fost sugerat că ansamblul hormonal asemănător cu cel feminin din sindromul Klinefelter ar fi responsabil de declanșarea și/sau progresia bolilor autoimune asociate [8].

Ishihara a sugerat că scăderea nivelelor de DHEA-S la pacienții cu sindrom Klinefelter poate avea un rol

în patogenia bolilor autoimune asociate. Același studiu a raportat o scădere a raportului CD4/CD8 în cadrul sindromului, sugerând o legătură între anomaliile celulelor T și bolile autoimune din sindromul Klinefelter [6]. Tratamentul cu testosteron duce la scăderea raportului CD4/CD8, a nivelului anticorpilor antinucleari și a titrului de factor reumatoid, scădere ce este urmată de îmbunătățirea stării clinice a pacienților [7,8]. În cazul de față am descris asocierea între sindromul Klinefelter și anemia Biermer, asociere rareori descrisă în literatură. Având în vedere că tratamentul substitutiv al pacientului prezentat a fost unul intermitent, subliniem importanța unui tratament cu produse de testosteron susținut și continuu.

Exista puține cazuri raportate de asociere între malformațiile renale și sindromul Klinefelter [9,10], dar se pare că riscul de apariție a malformațiilor congenitale crește odată cu creșterea numărului de cromozomi X [1]. Pacientul prezentat a fost diagnosticat tardiv cu agenezie renală unilaterală ceea ce atrage atenția asupra importanței screeningului malformațiilor renale în sindromul Klinefelter.

După cunoștința autorilor mai există un singur caz descris de asociere între sindromul Klinefelter și hiperparatiroidism, raportat în 1962 [11].

Concluzii

Sindromul Klinefelter cu mozaicism (46XY/47XXY) este deseori subdiagnosticat în absența unor investigații genetice precoce. Acest fapt este datorat, de obicei, unor manifestări clinice frecvent atenuate, expresia clinică fiind determinată de garnitura cromozomială predominantă. Evoluția cazului prezentat în articolul de față subliniază importanța unui diagnostic precoce, necesar unei atitudini terapeutice adecvate. Se impune astfel diagnosticul prenatal și screening-ul nou-născuților prin testare genetică pentru depistarea cazurilor noi de sindrom Klinefelter. Terapia cu androgeni inițiată la pubertate va permite sexualizarea și va scădea riscul pentru osteoporoză, afecțiuni autoimune și cancer de sân.

Bibliografie

1. Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen. Williams Textbook of Endocrinology. 2003, pp. 880-887
2. Anne M. Wikström, Leo Dunkel. Testicular Function in Klinefelter Syndrome. Horm Res, 2008, 69, pp317-326
3. Harold Chen, MD, MS, FAAP, FACMG, Professor, Departments of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Pathology, Director of Perinatal Genetics and Genetic Laboratory Services, Louisiana State University Medical Center et Laboratory Director, Hema-Con Cancer C. Klinefelter Syndrome. 2007, Pediatrics: Genetics and Metabolic Disease.
4. Raymond Greene, D.M., F.R.C.P., William Singer, Thyrotoxicosis and Gigantism Associated with "Klinefelter's Syndrome". M.B., B.S. 1523-1525, s.l.: Brit. med. J3., 1965 ,1965, Vol. 2.

-
5. Park JS, Kim CS, Nam JY et al. Graves' disease associated with Klinefelter's syndrome. *Yonsei Med J.* 2004 Apr 30;45(2):341-4. 30 APR 2004 , Vol. 45, 2, pp. 341-4.
 6. Ishihara K, Yoshimura M, Nakao H, Kanakura Y, Kanayama Y, Matsuzawa Y. T cell abnormalities in mixed connective tissue disease complicated with Klinefelter's syndrome. *Intern Med.* Nov 1994 , Vol. 33, 11, pp. 714-7.
 7. Olsen NJ, Kovacs WJ. Case report: testosterone treatment of systemic lupus erythematosus in a patient with Klinefelter's syndrome. *Am J Med Sci.* . Oct 1995, Vol. 310, 4, pp. 158-60.
 8. Bizzarro A, Valentini G, Di Martino G, Daponte A, De Bellis A, Iacono G. Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Jan 1987, Vol. 64, 1, pp. 32-6.
 9. Ozata M, Yesilova Z, Saglam M, Tunca Y. A case of Klinefelter's syndrome associated with unilateral renal aplasia. *Med Sci Monit.* Sep-Oct 2000, Vol. 6, 5, pp. 1000-2.
 10. Shin Okuyama, Hideki Wakui, Junji Kaneko, Rie Masai, Hiroshi Ohtani, Atsushi Komatsuda, Ken-Ichi Sawada. 49, XXXXY Syndrome with Unilateral Renal Aplasia, Proteinuria, and Venous Thromboembolism. *Internal Medicine.* 2004, Vol. 43, 12, pp. 1186-1190.
 11. Spalding JA, Morrow GW JR, Scholz DA. Coexisting Klinefelter's syndrome and primary hyperparathyroidism: report of case. *Metabolism.* Jul 1962, 11, pp. 732-4.

PRINCIPII MODERNE DE TRATAMENT AL LEZIUNILOR CORONARE FRONTALE

OVIDIU PĂSTRĂV¹, ANGELA POP¹, MIHAELA PĂSTRĂV²

¹Catedra de Odontologie, Facultatea de Medicină Dentară, U.M.F."Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

²Catedra de Ortodonție, Facultatea de Medicină Dentară, U.M.F."Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Estetica dentară este un termen din ce în ce mai des folosit în stomatologie. Cine nu se gândește să aibă o imagine perfectă în zilele noastre? De multe ori ne confruntăm cu percepții diferite ale pacienților față de cele ale medicului în ceea ce privește un anumit aspect estetic, dar sunt și cazuri, cum este și cel de față, unde, în urma unui traumatism, modificările de formă și culoare ale unui dinte (în acest caz 1.1.) sunt evidente și deranjante pentru pacient. La această pacientă s-a folosit tehnica de stratificare anatomică propusă de dr L. Vanini, folosindu-se ca material de restaurare directă compozitul fotopolimerizabil Enamel Plus HFO (Micerium), un sistem complex, conceput din cinci tipuri de masă: dentină, smalț, smalț opalescent, smalț intensiv și nuanțe fluorescente pentru a conferi restaurărilor odontale directe proprietăți optice cât mai apropiate de cele ale țesuturilor dentare naturale.

Cuvinte cheie: estetică, stratificare anatomică, finisare.

MODERN PRINCIPLES IN TREATING THE CROWN LESIONS IN ANTERIOR TEETH

Summary

Nowadays, in dentistry you hear more and more about esthetics. Who doesn't want to have the perfect image? It often happens that the medical opinion isn't always the same with that of the patient regarding some esthetic aspect, but there are some cases, like this particular one we chose to present. The changes of shape and colour of 1.1. after a traumatic incident are obvious and disturbing for the patient. In this patient we used the anatomic layering technique, proposed by Dr. L. Vanini, using as material Enamel Plus HFO light curing composit, a complex system, which contains five types of mass: dentin, enamel, opalescent enamel, intensive enamel and fluorescent shades, in order to achieve direct restorations with optical properties as close as possible to those of the natural teeth.

Keywords: esthetics, anatomic layering, polishing.

Introducere

Stomatologia cosmetică dispune în prezent de o gamă variată de posibilități de restaurare estetică concretizate în existența numeroaselor tipuri de materiale fizionomice, care se aplică în stare plastică în cavitațiile dentare create, dintre acestea rășinile compozite fiind cele mai importante.

Este necesară înțelegerea noțiunilor legate de

proprietățile optice ale materialelor compozite pentru a aplica corect masele de rășini diacrilice, cu scopul de a obține restaurări care să semene cât mai mult cu dintele natural [1].

Smalțul și dentina formează dintele natural. Lumina reflectată și refractată subliniază o zonă cu transluciditate crescută, între smalț și dentină, cunoscută sub denumirea de „strat cu difuziune mare” [2]. Acest strat este vizibil în secțiunile care sunt trans-iluminate la stereomicroscop sub forma unei linii alb-albastre și poate fi identificat histologic sub forma unei matrici proteice foarte concentrate. Această matrice, formată probabil de enameline sau amelogenine,

Articol intrat la redacție în data de: 26.02.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 05.05.2009

Acceptat în data de: 06.05.2009

Adresa pentru corespondență: m_manasia@yahoo.de

se degradează cu timpul, cu toate că unii dinți își păstrează caracteristicile de refracție și difuziune a luminii. Pentru a executa corect o reconstituire anatomică, trebuie reproduse grosimea și transluciditatea smalțului și a dentinei.

Deosebim câteva tehnici de stratificare a materialului compozit, în conformitate cu numărul straturilor care ar trebui aplicate în mod normal într-o cavitate de cls. a 4-a. Cel mai nou concept este cel de stratificare anatomică [3].

Tehnica de stratificare anatomică

Acest concept se bazează pe aplicarea unor mase de smalț și bază dentinară, cu adăugarea unor materiale de efect pentru a reproduce detaliile anatomice fine. Aceste materiale de efect trebuie plasate de obicei între straturile de dentină și smalț ca nuanțe și de aceea nu trebuie aplicate în orice situație. Mărcile reprezentative sunt Enamel HFO (Micerium), Vitalescence (Ultradent) și Mira (Coltene) [3,4].

În cazul compromiterii serioase a dentinei (clasa IV) este indicată folosirea unei chei din silicon ce reduce timpul de lucru, oferă clinicianului un suport pentru materialul de reconstrucție, dinspre lingual sau palatinal, în timp ce se lucrează la anatomia vestibulară.

Caz clinic

Prezentăm cazul unei paciente de 19 ani, care ni s-a adresat ca urmare a unor fracturi traumatice la nivelul lui 1.1, cu afectarea unghiului distal, fără interesarea camerei pulpare și la nivelul lui 1.2 cu afectarea minoră a unghiului mezial (Fig.1).

În cazul acestei paciente s-a hotărât ca metoda de restaurare a lui 1.1 utilizarea unui concept modern, ce urmărește refacerea directă a distrucțiilor coronare mari prin tehnica stratificării anatomice cu ajutorul unei chei palatinal de silicon, care va fi utilizată ca și ghid în realizarea reconstituirii centripete. Menționăm că, dat fiind caracterul de urgență, s-a trecut direct la restaurarea odontală a incisivului central, urmând mai apoi să tratăm fenomenele inflamatorii gingivale și fractura unghiului mezial al lui 1.2.

Ca material de restaurare coronară am folosit compozitul fotopolimerizabil Enamel Plus HFO (Micerium), un sistem alcătuit din cinci tipuri de masă: *dentină*, ce cuprinde 7 nuanțe de bază A după cum urmează: UD1(A1), UD2(A2), UD3(A3) UD3,5(A3,5) UD4(A4), UD5 și UD6, *smalț* (generic enamel) cu 3 nuanțe: GE1 - valoare scăzută, GE2 - valoare medie, GE3 - valoare crescută, *smalț opalescent* (O.B.N. - Opalescent Blue Natural), *smalț intensiv* (pentru redarea unor caracteristici speciale) și 6 *nuanțe fluorescente* (alb, galben, orange, albastru, maro și maro închis) folosite pentru redarea unor caracteristici individuale, cum ar fi nuanța internă, fisuri, etc. Toate aceste componente ale sistemului Enamel Plus HFO sunt concepute pentru a reproduce cele cinci dimensiuni corespunzătoare proprietăților optice dentare [5].

Dintele a fost pregătit pentru realizarea reconstituirii

definitive și s-a luat o amprentă cu silicon solid, pentru prepararea fazei de laborator, respectiv turnarea unui model de studiu. Pe modelul de studiu s-a realizat reconstituirea cu ceară a părții coronare afectate și apoi s-a mai amprentat o dată cu silicon solid (Fig.2). S-a secționat partea vestibulară a amprente cu un bisturiu, astfel încât a rămas doar porțiunea palatinală și s-a obținut astfel cheia palatinală.



Fig.1. (sus): Fractura 1.1, cu afectarea unghiului distal.

Fig. 2. (jos): Cheia de silcon.

La periferia preparației am realizat un bizou care a permis aplicarea maselor suprapuse de smalț și dentină, și, de asemenea, a amplificat suprafața de adeziune a compozitului și o trecere gradată a proprietăților optice de la compozit spre dinte.

S-a verificat cheia de silicon și am apreciat spațiul obținut palatinal prin realizarea bizoului.

Demineralizarea s-a făcut cu acid fosforic 37%, 30 secunde, fiind urmată de clătire abundentă, în condiții de izolare și uscare ușoară, cu păstrarea unei oarecare umidități dentinare. S-a aplicat adezivul, s-a uscat ușor cu aer și s-a polimerizat 20 secunde. S-a reaplicat un nou strat adeziv.

Înainte de a trece la restaurarea propriu zisă am determinat cele cinci dimensiuni de culoare ale dintelui : *cromatica de bază* (se referă la nuanță și saturație), *valoarea* (luminozitatea), *intensitatea*, *opalescența* și *caracteristicile dintelui* [6], realizându-se o **hartă cromatică** pentru cele trei zone specifice ale dintelui: treimea cervicală, medie și incizală.

Pe cheia de silicon am întins o cantitate mică de smalț GE (generic enamel), l-am modelat cu spatula bucală până am obținut un strat de grosime fină și uniform. Nu s-a depășit la nivelul marginii libere și nici proximal.

Cheia s-a plasat intraoral, s-a verificat contactul compozitului cu dintele, am subțiat compozitul la nivelul bizoului palatinal și am polimerizat 20 secunde. După îndepărtarea cheii de silicon, se repolimerizează stratul de

smalț și se completează micile lipsuri.

În continuare ne-am ocupat de reconstituirea unghiului distal, cu ajutorul unei matrici de celuloid plasate proximal și aplicarea *stratului de înaltă difuziune* prin pensularea unui strat subțire de Glass Conector (masă cu o fluiditate crescută și o difuziune calibrată a luminii) pe interiorul pereților amelari, fără a ne atinge însă de bizou. Se polimerizează 20 de secunde.

A urmat apoi realizarea nucleului dentinar, prin aplicarea unui strat de dentină UD5 care se etalează până la 3 mm incizal, iar după polimerizare aplicăm dentina UD3,5 lăsând un spațiu liber spre marginea incizală de 2 mm. Bizoul va fi acoperit pe jumătate, lăsând loc și pentru smalț.

Realizarea haloului incizal se face prin aplicarea unei cantități mici de OBN (opalescent blue natural) ce reproduce opalescența internă a zonei incizale, care după ce se etalează cu atenție până la 1 mm incizal, se polimerizează 20 de secunde. Urmează o nouă aplicare a stratului de înaltă difuziune.

În ceea ce privește realizarea smalțului vestibular, am plasat compozitul GE în strat fin, el fiind responsabil de transluciditatea și strălucirea în concordanță cu cea a dintelui natural, l-am întins cu spatula pe toată suprafața și l-am tras în direcția marginii libere cu o spatulă de silicon, l-am modelat ușor după conturul feței vestibulare și l-am polimerizat 20 de secunde.

Ultima etapă a fost cea de finisare, realizată cu freze efilate diamantate, apoi cu gume și discuri de diferite granulații, utilizând și pasta de lustruit Enamel Plus Shiny A (3 μ), Shiny B (Bisico) (1 μ) și Shiny C, **rezultatul estetic** obținut mulțumind atât operatorul, dar mai ales pacientul (Fig.4, Fig.5).



Fig.3. (sus): Aspect final al reconstituirii vestibulare.

Fig.4. (jos): Aspect final al reconstituirii palatinale.

Discuții

Dezvoltarea de materiale și metode noi în stomatologie în ultimul timp a creat numeroase provocări pentru practicieni în ceea ce privește nivelul estetic al restaurărilor coronare anterioare.

Multitudinea de tipuri de leziuni dentare existente la grupul frontal presupune prepararea specifică a fiecărei distrucții coronare, în funcție de localizare și etiologie.

Principalele elemente ale unei restaurări compozite sunt reprezentate de: formă, proprietăți optice (redate prin tehnica de stratificare anatomică, dar și prin folosirea unor materiale compozite care mimează comportamentul structurilor dure dentare) și aspectul suprafeței (realizat în etapa de modelare și finisare) [3]. **Obiectivul practicianului** este reproducerea acestor aspecte plecând de la caracteristicile naturale ale dinților. Este cunoscut faptul că dentina este responsabilă de culoarea de bază a dintelui, iar smalțul și stratul proteic asigură difuzarea luminii și de aceea în cazul de față, prin tehnica stratificării, se poate obține un rezultat estetic cât mai apropiat de cel natural [7].

Avantajele stratificării anatomice constau în faptul că se poate face o polimerizare bună a fiecărui strat, realizarea caracterizărilor intrinseci, controlul condensării fiecărui strat, ajustări ocluzale minime la final.

Alegerea atitudinii terapeutice optime depinde totuși în bună parte de structura dintelui, dar și de experiența clinicianului pentru a putea alege cel mai potrivit material, fiind necesară totodată o abordare minim invazivă a structurilor dentare.

Bibliografie

1. Brouillet Jean.Louis, Marseille, Restaurations antérieures en résines composites: techniques de stratification; une méthode,un matériau. Cluj- Napoca, 30 Martie 2005
2. Dietschi D. Layering concepts in anterior composite restorations. J Adhesive Dent 2001; 3: 71-80
3. Vanini L. Light and Colour in Anterior Composite Restorations. Practical Periodontology and Aesthetic Dentistry, 1996, 8(7):673-682.
4. Behle C-Shade selection techniques: part three. Principles for stratification. Practical Procedures et Aesthetic Dentistry. 2001b; 13(9): 717-720
5. Micerium, Enamel plus HFO, Ghid practic, 2000
6. Vanini L. Sistema composito microhibrido fluorescent e opalescente. Dental Cadmos 1996;8:36-48
7. Roman A, Popovici A, Pastrav O, Condor D, Odontologie restaurativă: Ghid teoretic și clinic, Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" 2006, 53-62.

CRISTIAN MAIOROVICI (1908-1957)

Primul profesor de Chimie farmaceutică în Facultatea de Farmacie din Cluj

Cristian Maiorovici s-a născut la 31 iulie 1908, în orașul moldovean Panciu din Județul Putna, acum județul Vrancea. La Panciu a frecventat școala primară. A continuat învățătura la liceul din Focșani, reședința județului.

În 1928 a promovat bacalaureatul și a hotărât să studieze farmacia. Conform legislației din acel timp, a efectuat mai întâi elevatul, adică stagiul practic obligatoriu de doi ani, ca elev într-o farmacie.

Studiile superioare de farmacie le-a făcut la Universitatea din Iași, unde a fost remarcat pentru atașamentul față de munca de laborator și pentru o înaltă probitate. Profesorii săi observaseră și meticulozitatea cu care se îngrijea de toate amănuntele, în lucrările și acțiunile sale. Apreciind aceste înclinații și calități, prestigiosul profesor Alexandru Ionescu-Matiu, care în acel timp era conferențiar la Iași, l-a angajat asistent provizoriu la Catedra de Farmacie chimică și galenică.

A obținut licența în farmacie în anul 1933, cu distincția *Magna cum laude*.

Ca asistent universitar, a lucrat la Iași până în 1936.

În anul 1934 Parlamentul României a votat Legea pentru concentrarea învățământului superior de farmacie. Așa-numita concentrare se putea realiza numai prin suprimarea învățământului de specialitate din centrele universitare Iași și Cluj, urmată de comasarea întregului efort la București. Cu tot caracterul imperativ al noii legi, ieșenii au amânat aplicarea ei până în anul 1936. În acel moment, asistentul universitar Cristian Maiorovici a optat pentru a se transfera la Universitatea din București, unde i s-a oferit un post la Catedra de Chimie generală anorganică și organică.

După trei ani, în 1939, Chimia generală anorganică și organică a fost absorbită, cu tot personalul, de Catedra de Chimie farmaceutică organică, a decanului facultății, Profesorul Dr. Gheorghe P. Pamfil.

În 1940 Cristian Maiorovici și-a luat doctoratul în farmacie, sub conducerea științifică a Profesorului Pamfil, obținând din nou distincția *Magna cum laude*. Subiectul tezei de doctorat, "Prepararea cărbunilor activi din sâmburi de fructe", era derivat dintr-o amplă temă de cercetare științifică a Profesorului Pamfil care, ca fost farmacist militar, era preocupat de obținerea în țară a cărbunelui activ pentru măștile de gaze din dotarea Armatei Române.

În 1948 Cristian Maiorovici a fost avansat șef de lucrări la Catedra de Chimie farmaceutică anorganică și analitică.

La Cluj, după ce în 1934 s-a aplicat Legea

concentrării, întreruperea învățământului superior de farmacie s-a prelungit timp de 12 ani. Abia în 1946, la un an după încheierea celui de Al Doilea Război Mondial, a devenit posibilă reorganizarea Institutului Farmaceutic al Universității Regele Ferdinand I. Activitatea de învățământ, odată reluată, se desfășura după modelul antebelic, divizată între Facultatea de Științe (pentru disciplinele dedicate pregătirii științifice de bază) și Facultatea de Medicină (pentru disciplinele de specialitate).

Cu titlu provizoriu, Chimia farmaceutică a fost încredințată Profesorului Dr. Ion Manta, de la Catedra de Biochimie a Facultății de Medicină. Chimist și farmacist, Profesorul Manta mai predase cursuri asemănătoare, înainte de 1934, când fusese șef de lucrări în Institutul Farmaceutic creat de G. P. Pamfil.

În toamna anului 1948, după numai doi ani de la reluarea învățământului de specialitate, la Cluj a fost înființată a doua Facultate de Farmacie din țară. În noua organizare, studenții aveau profesorii lor, iar activitatea nu se mai desfășura în două facultăți de specialități diferite. Tot atunci, Chimia farmaceutică a fost divizată. Una dintre fracțiuni, Chimia farmaceutică organică, a fost încredințată în continuare Profesorului Manta, iar cealaltă, Chimia farmaceutică anorganică, a fost atribuită Conferențiarului Dr. Elisabeta Elekes.

În anul 1949 Cristian Maiorovici a fost avansat conferențiar și invitat la Cluj să conducă Chimia farmaceutică organică. În acest fel, reluând cu titlu definitiv Catedra de la Profesorul Ion Manta, noul conferențiar a devenit, peste timp, adevăratul succesor la Catedră al întemeietorului învățământului superior românesc de farmacie din Transilvania, Profesorul Dr. Gheorghe P. Pamfil. La întemeiere, cu trei decenii mai înainte, Catedra înființată de Pamfil cuprindea și tehnologia preparării medicamentelor. De aceea fusese intitulată Farmacia chimică și galenică.

În anul 1951, după numai doi ani de la instalarea în Cluj, planul de învățământ a fost modificat. Între altele, s-a reconstituit Catedra de Chimie farmaceutică, asemănătoare celei din 1946, prin fuzionarea Chimiei farmaceutice organice cu Chimia farmaceutică anorganică. Reorganizarea, elaborarea unei curicule atotcuprinzătoare, precum și conducerea noii Catedre au fost încredințate Conferențiarului Maiorovici.

Întregul comportament al Conferențiarului Dr. Cristian Maiorovici, precum și atmosfera pe care o crease în laboratoarele Catedrei și la cursurile sale, se încadrau în academism, care – după cum se știe – este definit ca *atașamentul la un adevăr estetic oficial acceptat ca absolut*. Vorbirea temperată și gestul măsurat, despre

care se spunea că ar fi fost însușite prin exercițiu sever, tindeau spre absolutul în domeniu. În amfiteatru, în timp ce expunea cursul, lăsa impresia că exercită un ritual sobru și că ar fi fost îndreptățit să ne ceară: „*dacă s-ar întâmpla ca eu să izbucnesc în râs, voi va trebui cel mult să zâmbiți!*” Toți colaboratorii apropiați și mai ales cei dintâi asistenți universitari ai săi: farmaciști Valer Arieșan, Felicia Danciu, Zenaida Cojocar, Michaela Cherebețiu-Pitea, Ivan Kuhn și-au însușit atitudinea, gestică bine controlată și intonațiile vocii sale. Indiferent dacă era vorba de cursuri sau de lecțiile de lucrări practice, în expunerile pe care le făceau de la catedră, nu au reușit să se desprindă niciodată de stilul Maiorovici.

Conferențiarul Maiorovici a fost remarcabil și pentru cinstea sa deplină. Între altele, la sfârșitul fiecărei lecții de curs îi întreba pe studenți dacă au vreo nelămurire. Într-o zi, în 1954, unul dintre ei l-a întrebat ce este heliantina, pe care o citase în tema predată, ca indicator de titrare. „*Îmi pare rău, a zis, acum nu știu. Voi încerca să vă răspund mâine*”. A doua zi și-a început lecția dând răspunsul promis: „*Heliantina este metiloranj*”. Este ușor de înțeles consecința imediată asupra auditorilor. În astfel de situații crește enorm respectul pe care studenții îl acordă profesorului lor.

În laboratoarele Catedrei de la Cluj, cu remarcabila sa capacitate, cu experiența pe care o acumulase în cercetările de la Universitățile din Iași și București, a organizat, chiar din primul an de activitate, cercetarea științifică pe teme specifice chimiei farmaceutice. S-a ocupat de studierea proprietăților tiosemicarbonatelor antituberculoase, de obținerea acidului stearic de puritate farmaceutică din materia primă existentă în țară, a preparatului Lipidol cu

proprietăți radioopace, a ihtiosulfonatului de amoniu din șisturile bituminoase indigene, de medicamente destinate sclerozării varicelor, de semisinteza unor antiseptici cu amoniu cuaternar de tip Zefirol, pornind de la stearină etc.

Pentru știința sa înaltă, pentru valoarea, capacitățile și probitatea desăvârșită, Conferențiarul Cristian Maiorovici a fost investit de Ministerul Sănătății cu autoritatea de Inspector General al Direcției Farmaciilor.

A fost unul dintre conducătorii Societății de Științe Farmaceutice din România, colaborator la Buletinul Societății de Științe Farmaceutice, la ediția a VII-a a Farmacopeii Române, membru în Colegiul de redacție al revistei Farmacia ș.a.

În anul 1957, pentru meritele din învățământul superior și din activitățile științifice, Cristian Maiorovici a fost avansat profesor universitar.

În același an, în ziua de 28 august, în vârstă de numai 49 de ani, după multă suferință, a fost răpus de o necruțătoare boală și a încetat din viață, la Cluj, înainte de a fi reușit să ducă până la capăt alte lucrări abia începute și proiectele pe care le concepusese împreună cu colaboratorii.

Timpul care i s-a dat a fost prea scurt. Urcase cea mai înaltă treaptă a ierarhiei universitare, dar nu i s-a îngăduit să guste satisfacția rezultatelor atâtor eforturi depuse cu impresionantă, perseverentă disciplină. Și nici să se bucure de recunoașterea tuturor meritelor.

A rămas, totuși, în memoria colaboratorilor și a foștilor săi studenți, încununat cu o neegalată aură de înaltă educație și de competență.

Honorius POPESCU

PROFESOR DR. NICU GHERGULESCU (1939-1998)

S-a născut la 7 mai 1939 în comuna Șieu (județul Maramureș), din tată învățător. A urmat școala primară în localitatea natală, apoi cursurile medii din Vișeu de Sus, pe care le-a absolvit în 1956. A fost învățător suplinitor un an la școala din comuna vecină, Rozavlea. A dat examen de admitere la Institutul de Medicină și Farmacie din Cluj în anul 1957, pe care l-a absolvit în 1963.

A fost repartizat în circumscripția sanitară Pufești (fosta regiune Bacău, în prezent jud. Vrancea), de unde s-a transferat la Sanatoriul TBC Borșa (Maramureș) – serviciul de chirurgie osteo-articulară, unde a lucrat în perioada 1 noiembrie 1964 - 1 februarie 1968. În urma examenului susținut a ajuns medic secundar la Clinica de Ortopedie și Traumatologie din Cluj (1968).

A obținut prin concurs titlurile de medic specialist de chirurgie osteo-articulară și medic primar de ortopedie-traumatologie (1979). Și-a susținut Teza de Doctorat în Medicină în anul 1971 cu tema “Artroscintigrama în artropatiile cronice ale genunchiului (cercetări cu radioizotopi) [1].

În 1973 intră în învățământul universitar la Clinica de Ortopedie și Traumatologie din Cluj: asistent (1973), șef de lucrări (1981), conferențiar (1992) și profesor (1996). Între 1981 și 1990 și între 1993-1998 a fost șeful Clinicii de Ortopedie și Traumatologie din Cluj. În perioada 1973-1974 a fost bursier “Humboldt” în Germania la Clinica de Ortopedie din Munster – Westfalia. Între anii 1987-1988 a fost “visiting professor” la diverse clinici de Ortopedie din Koln, Munster, Aachen (Germania).

A fost autor sau coautor al multor volume de specialitate. A realizat cu prof. I. Fazekas și dr. E. Gherman, un “Curs de traumatologie osteo-articulară” (1973), a redactat monografia “Diagnostik und Therapie mit Radioaktiven Isotopen under orthopadie”, editată la Munster, în 1974. Împreună cu dr. E. Gherman a publicat “Traumatologie osteo-articulară” (1976) și “Ortopedia” (1981). Monografia sa intitulată “Tratamentul intraarticular” (1982) a fost prima carte cu această temă publicată în România. De asemenea a mai scris volumul “Artroscopia chirurgicală” (1995).

A fost autorul sau coautorul a peste 200 de lucrări științifice comunicate sau publicate în țară și străinătate, dintre care evocăm: ”Topogammametria articulară ca metodă de diagnostic în artropatiile cronice ale genunchiului” (1974), “Explorarea cu izotopi radioactivi în patologia osteoarticulară” (1974), “Scintigrafia și artroscopia în diagnosticul suferințelor osteoarticulare” (1981), “Implicații medico-legale în polifracturi” (1982),

“Perlele de gentamicină în tratamentul osteomielitei” (1983), “Actualități în ortopedie” (1995), “Diagnosticul și încadrarea stadială a leziunilor din tumorile osoase” (1995), “Studiu privind protezarea gleznei” (1996).

A introdus metode moderne de investigare și tratament cu izotopi radioactivi în patologia osteo-articulară, ceea ce l-a impus ca unul dintre primii ortopezi cu aceste cercetări. A realizat unele procedee terapeutice originale concretizate ca intervenții și inovații în chirurgia osoasă. Dintre acestea procedeul de osteosinteză utilizat în tratamentul fracturilor de col femural a constituit un progres în practica chirurgicală. A pus la punct în 1994 procedee pentru refacerea țesutului osos [2].

În 1995 a utilizat, în premieră mondială, factorii de creștere și citochinele în necroza aseptică a capului femural la tineri, precum și în artroza secundară a soldului. Pentru acestea, în anul 1997 a fost premiat de “American Biographical Institute”, fiind declarat “Om al Anului” acordându-i-se “Discul de Aur” pentru cercetarea științifică în ortopedie pe 1997.

Aplicarea biomecanicii în patologia osteo-articulară a reprezentat un alt domeniu de cercetare. A introdus conceptul de mobilizare precoce în tratamentul funcțional postoperator al fracturilor. A fost printre primii din România care a efectuat procedee de diagnostic și operații endoscopice.

A obținut brevetele pentru “Procedeu original de osteosinteză a fracturilor de col femural” (1983) și “Endoprotezarea isoelastica a soldului” (1986). I s-a acordat de către Ministerul Educației, Premiul I de creativitate tehnică și științifică în chirurgia soldului în anul 1989 [3].

A fost membru a numeroase societăți de profil din țară și din străinătate: Societatea de Ortopedie și Traumatologie din România din 1975 (secretar științific și apoi președinte), Societatea germană de Ortopedie (1986), Societatea Italo-Româno-Spaniolă de Ortopedie (1992), Comisia Națională de tensiometrie privind problemele de biomecanică (1980), Societatea Europeană de Ortopedie și Traumatologie (1992), Societatea Internațională de Ortopedie și Traumatologie (Paris) din 1995.

Ca o veritabilă încununare a unei vieți de excepție dedicată științei, între 30 septembrie – 2 octombrie 1998, s-a organizat la Cluj o manifestare științifică de excepție, sub directa conducere a prof. dr. Nicu Ghergulescu. Este vorba de Primul Congres European, dar cu participare și din alte continente, de utilizare a citochinelor și factorilor de creștere în ortopedie și traumatologie, care a adus în conștiința întregii lumi, încă odată rolul și prestigiul școlii românești de medicină.

Pentru meritele sale deosebite i s-a înmănat titlul și Diploma de “Cetățean de onoare” al comunei natale în august 1997 și al municipiului Cluj în aprilie 1998. Pentru

atașamentul său pentru locurile natale și deosebitele sale merite profesionale la începutul anului 1998 a fost ales președintele executiv al Asociației Maramureșenilor din Cluj, deschisă tuturor celor originari din acest colț de țară [4].

Remarcabilul medic a încetat din viață în plină activitate creatoare la 6 decembrie 1998. Iubit și apreciat de colegi și studenți, prof. dr. Nicu Ghergulescu a avut în viață două mari pasiuni: studiul și munca dedicată pacienților săi. Remarcabilul medic avea crezul că “un chirurg osteo-articular trebuie să-și folosească cu dibăcie atât mâinile cât și cunoștințele de biologie celulară”.

Personalitatea sa copleșitor de dominatoare, cuvântul cumpătat și rostirea domoală și mai ales imensa lui bunătate s-au împletit într-o sumă de apogee peste care nu se poate trece. Disparația prematură a acestui excepțional fiu al Maramureșului a îndoliat nespus întreaga suflare medicală.

Se spune că oamenii mari, generoși și atât de umili sunt de neînlocuit. Profesorul și medicul Nicu Ghergulescu este unul din aceștia.

În semn de omagiu Policlinica din Sighetu Marmației îi poartă numele, iar un bust al distinsului medic a fost expus în holul Spitalului Municipal din capitala Maramureșului istoric.

Bibliografie

1. Colectiv. Clujeni ai secolului 20, Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj, 2000, 127
2. Florea Marin. Școala medicală clujeană, vol.VII. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj, 2003, 178-179
3. Șerban Ionescu. Dicționarul panoramic al personalităților. România – secolul XX - Ed. Victor Frunză, București, 2006, 176
4. Felix Marian. Medici și farmaciști din Maramureș, Ed. Gutinul, Baia Mare, 2006, 107-108

ÎNCEPUTUL FACULTĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CLUJ

FLOREA MARIN

Partea a II-a

Preluarea Universității maghiare „Ferencz Jozsef” din Cluj pe seama statului român în ziua de 12 mai 1919

Desăvârșirea unității național-statale românești în anul 1919 a avut ca efect, printre altele, și naționalizarea Universităților din Cluj și Cernăuți. În situații similare, la fel au procedat și francezii la Strasbourg, cehii la Bratislava și polonezii la Vilna [1].

Reorganizarea Universității din Cluj a pus în mișcare întreaga suflare românească - în special mediile academice. Intelectualii români de seamă au emis o serie de sugestii organizatorice privitoare la fondul și conținutul învățământului ce urma să se predea în această a treia universitate din România.

Unul din studiile cele mai elaborate pentru reorganizarea Universității din Cluj a fost cel al lui Vasile Pârvan, intitulat *Universitatea națională a Daciei Superioare - Părerii propuse public Mareșului Sfat Național al românilor din Ardeal, Banat și Țara Ungurească* [2]. Idei asemănătoare a prezentat și în lecția inaugurală, *Datoria vieții noastre*, ținută în ziua de 3 noiembrie 1919 în fața studenților, a corpului profesoral și a unui numeros public. După această conferință inaugurală, prof. V. Pârvan a devenit, cum spunea prof. I. Lupaș, „ctitorul spiritual al Universității din Cluj”.

Cu două săptămâni înainte de publicarea articolului lui V. Pârvan, Dimitrie Negru publică lucrarea *Propuneri cu privire la organizarea Facultății de Medicină de la Cluj* [3], în care prezintă o serie de opinii pertinente privitoare la înzestrarea materială, organizarea și selectarea unui valoros corp didactic pentru această nouă universitate de la Cluj.

N. Iorga a intervenit și el cu vehemența-i cunoscută în ziarul său, *Neamul Românesc*. Punctele de vedere ale celor trei (V. Pârvan, D. Negru și N. Iorga), deși nu identice, convergeau în sensul necesității creării la Cluj a unei universități moderne care să corespundă noii structuri naționale, sociale și economice a Transilvaniei în cadrul României.

Cea mai radicală poziție a avut-o prof. Onisifor Ghibu (1883-1972), doctor în pedagogie la Jena, fost inspector al învățământului primar confesional ortodox din Transilvania între anii 1910-1914 [4], numit la începutul anului 1919 *secretar general al Resortului Instrucțiunii Publice și director al învățământului Superior din acest Resort al Consiliului Dirigent*. În ziua de 15 ianuarie 1919 a întocmit un memoriu adresat lui Vasile Goldiș, șeful Resortului Instrucțiunii din Consiliul Dirigent, scriind: „Noi

vom prelua Universitatea din Cluj și o vom naționaliza. Universitatea ungurească va mai funcționa ca atare numai semestrul acesta. De la toamnă vom avea acolo universitatea românească”.

La 2 aprilie, secretarul general al Resortului Ocrotirilor Sociale, dr. Iuliu Moldovan, fost docent la Facultatea de Medicină a Universității din Viena, propunea Resortului Instrucțiunii Publice ca, în vederea organizării Facultății de Medicină din Cluj - în conformitate nu numai cu cerințele științifice, ci și cu necesitățile de viață ale poporului român - să se numească un colegiu format din câțiva membri care să fixeze programul de studiu. Doctorul Moldovan își încheie astfel întâmpinarea: „...Considerând dorința noastră de a menține un caracter transilvănean, o atmosferă curată, neapărat necesară pentru focarul de știință și de creștere care are să fie de la început facultatea noastră din Cluj, dorim a crea în Cluj o Facultate de Medicină de primă forță, ca institut de cercetare și știință, a aplica cei mai buni și mai activi profesori pe care îi putem afla, a elimina orice politicianism și sectarism, orice lipsă de simț de datorie și responsabilitate, incompatibile cu demnitatea, seriozitatea și importanța publică a profesorilor universitari. Dorim mai departe a forma această facultate de la început pe baze temeinice și durabile, evitând schimbări frecvente” [5].

Vasile Pârvan susținea ca Universitatea Daciei Superioare, cum o numea el, să fie astfel organizată și condusă, încât să fie cea mai bună din toate universitățile românești existente, și chiar să le depășească pe cele din țările vecine. Toți intelectualii români gândeau astfel și, de aceea, acțiunea a reușit pe deplin.

În ziua de 15 aprilie 1919, O. Ghibu s-a deplasat la Cluj și, ajutat de autoritățile românești locale, a vizitat în două zile toate școlile și instituțiile de învățământ de stat, spitalele și clinicile universitare (fiind însoțit și de profesorul Iuliu Moldovan), dându-și seama de situația dezastruoasă în care se afla elementul românesc, impunând de urgență măsuri de naționalizare și românizare [6]. Întors la Sibiu, O. Ghibu a prezentat situația Președintelui Consiliului Dirigent - Iuliu Maniu, lui Valeriu Braniște și apoi în fața Consiliului Dirigent, care l-a însărcinat să preia universitatea, data de preluare urmând a-i fi indicată de Iuliu Maniu. Acesta, nu peste mult timp, a stabilit data începerii preluării: 7 mai 1919, moment în care la Versailles aliații prezentaseră germanilor condițiile de pace.

În vederea preluării universității, fixată pentru 12 mai 1919, O. Ghibu a chemat telegrafic la Cluj, ca delegați din partea Consiliului Dirigent, un număr corespunzător de ajutoare recrutate din rândurile profesorilor români

Articol intrat la redacție în: 09.02.2009

Acceptat în data de: 09.02.2009

secundari și seminarian.

O. Ghibu a sosit în Cluj (de la Sibiu) în seara zilei de 9 mai. A luat legătura cu rectorul *István Schneller* și i-a solicitat ca, împreună cu întregul corp profesoral, să depună jurământul de credință față de Statul Român până în ziua de 12 mai 1919. La refuzul acestuia, s-a format o comisie condusă de O. Ghibu, din care mai făcea parte prefectul Valentin Poruțiu, viitorul profesor *Nicolae Drăganu*, studentul *Ovidiu Sârbu* și comandantul pieței Cluj [7]. Ei l-au informat pe rector că se află acolo din însărcinarea Consiliului Dirigent pentru a prelua Universitatea din Cluj pe seama statului român. Prof. I. Schneller le-a răspuns că el nu poate preda Universitatea decât Statului Maghiar care i-a dat-o. Atunci i s-a sugerat să fie de acord cu folosirea simbolică a forței, pe care a acceptat-o. Comandantul pieței i-a atins cu sabia umărul stâng. Primind această satisfacție „morală” și „juridică”, rectorul a declarat „în fața forței, mă plec”. Din acel moment Universitatea din Cluj a trecut sub autoritatea statului român [8].

Este interesant de reținut că nu s-a cerut înlăturarea profesorilor maghiari, ci doar obligarea lor să depună jurământul de credință Statului Român. Studenții - indiferent de naționalitate - își puteau continua studiile, iar examenele, în primii ani, se puteau susține și în limbile maghiară sau germană.

Comisia fixată de Consiliul Dirigent de la Sibiu a fost alcătuită din: *Onisifor Ghibu*, secretar general și director al învățământului superior, în Resortul Instrucțiunii Publice al Consiliului Dirigent român al Transilvaniei; *Valentin Poruțiu*, prefectul județului Cluj; *Nicolae Drăganu*, însărcinat cu preluarea Cancelariei Rectoratului și cu supravegherea activității personalului, încredințat de acesta cu preluarea inventarului diferitelor facultăți și institute; *Moise Ienciu* și *Pavel Roșea*, pentru preluarea Facultății de Drept; *Alexandru Borza*, pentru preluarea Facultății de Științe; *Vasile Bichingean*, pentru preluarea Bibliotecii Universitare; *Vasile Candrea*, însărcinat cu preluarea Căminului Studențesc și a cantinei (Mensa Academică) ș.a. *Facultatea de Medicină*, *Spitalul Carolina*, *Clinicile Universitare* și *Institutele medicale (inclusiv Pasteur)* au fost preluate de o comisie formată din: dr. *Coriolan Tătaru*, dr. *Alexandru Nemeș* și dr. *Constantin Stanca*.

Preluarea Universității (cit. C. Stanca [9])

În 1918, Clinicile universitare din Cluj aveau patru medici români: dr. *Iuliu Hațieganu*, preparator la Clinica Medicală, dr. *Coriolan Tătaru*, asistent la Clinica Dermatologică, dr. *Alexandru Nemeș* și dr. *Constantin Stanca*, ambii preparatori la Clinica Ginecologie-Obstetrică, numiți încă de autoritățile maghiare între anii 1913-1918.

Dintre acești patru medici români, după Declarația din 1 Decembrie 1918, trei au rămas în activitate la Clinicile universitare, iar dr. Hațieganu a plecat imediat la București, unde a fost primit ca voluntar la Clinica profesorului dr. *Nanu Muscel*, făcând practică în această clinică timp de nouă

luni, până la data numirii sale ca profesor la Clinica Medicală din Cluj, din 15 octombrie 1919, o dată cu întreg corpul profesoral numit din toate catedrele Universității noastre din Cluj. În aceste nouă luni, profesorul Iuliu Hațieganu a făcut o vizită de cunoaștere a clinicilor și clinicienilor din Iași, fiind condus de dr. *Mircea Halița*, fost student la Budapesta, viitorul său colaborator la Clinica Medicală din Cluj. Aici la Iași, în numele Consiliului Dirigent, a luat contact cu organele reprezentative și a participat la unele cursuri susținute de personalități medicale, precum profesorii: *Bacaloglu*, *Hortolomei*, *Tiron*, a cunoscut mai mulți studenți, între care pe *Gârlișteanu* și *Butureanu* (viitor profesor de chirurgie), pe care i-a invitat la Cluj.

Împreună cu dr. *Mircea Halița* a vizitat biserica *Trei Ierarhi* și complexul său [...], Universitatea, Facultatea de Medicină unde i s-a propus să ocupe un post de profesor la una din catedrele de medicină internă, dar era prea legat de Cluj ca să-l poată părăsi.

Am rămas deci numai trei medici români la Clinicile universitare.

Dar iată că într-o zi suntem toți trei convocați la Prefectura județului, în fața prefectului român recent numit, dr. *Poruțiu*, avocat din Cluj. Era ziua de 12 mai 1919.

Dr. *Onisifor Ghibu* ne prezintă ordinele personale scrise, prin care suntem însărcinați cu preluarea Clinicilor de către Statul român.

Imediat ce la ora 8 dimineața, în ziua de 12 mai 1919, în sala Prefecturii ni s-au predat ordinele scrise, delegații pentru Facultatea de Medicină ne-am întrunit în comitet și am ales dintre noi: președinte, pe cel mai în vârstă: dr. *Coriolan Tătaru*, dr. *Alexandru Nemeș* și dr. *Constantin Stanca*, toți trei asistenți, respectiv preparatori de Clinică, membri în Comisia de preluare. Dr. *Alexandru Nemeș* a fost însărcinat cu agendele Decanatului Facultății de Medicină, iar eu, dr. *Constantin Stanca*, cu Directoratul Clinicilor Universitare.

Ni s-a pus la dispoziție de către armată un sublocotenent și patru soldați, care aveau rol de a reprezenta forța publică, în cazul când profesorii ar renega jurământul și nu ar părăsi catedra, decât constrânși prin forța publică.

Prima măsură pe care am mai luat-o a fost de a pune pază armată în fața tuturor instituțiilor universitare; orice persoană care intra sau ieșea trebuia să fie legitimată.

Personalul medical existent, compus în mare majoritate din unguri, a fost mobilizat pe loc și obligat să servească clinicile ca și mai înainte. Astfel s-a asigurat continuitatea lucrărilor și a tratamentului medical al bolnavilor internați, nesuferind nici o instituție nici cea mai mică lipsă.

Ne-am prezentat mai întâi la Clinica Medicală, care avea ca director și titular de catedră pe profesorul dr. *Jancso Ödön*. Acest profesor, de o rară inteligență și cultură vastă, ironic în conversații și sarcastic în discuții, avea mulți dușmani! Credeam că o să ne apostrofaze, după obiceiul lui, și făceam înainte pronosticuri asupra felului cum o să fim primiți și tratați. Clike grele pentru noi: pe de o parte stăm

în fața unui învățat al nostru, de la care am primit învățătura pentru viitorul nostru de medici, pe de altă parte, Țara cerea ca Universitatea să intre în drepturile ei, dictate de acum de legile românești. În asemenea situații primează sentimentul de datorie față de Țară și Neam, iar recunoștința față de acela care ți-a dat posibilitatea ca să-ți asiguri viitorul cade pe planul al doilea, căci este o chestiune pur individuală și personală.

Am intrat. Profesorul ne-a primit în halat, ne-a întins mâna și ne-a poftit să ședem și să-i arătăm scopul venirii noastre. Pe sală asistenții și internii Clinicii forfoteau mânați de curiozitatea omului care își vede situația clătinându-se. Colegul nostru, dr. Tătaru, care făcea pe președintele comisiei, îi citește ordinul Consiliului **Dirigent, pe care-l** traduce și-l explică în limba maghiară și care cerea ca profesorul să depună jurământul pe Coroana României. Grav și serios, dar suficient de politicos, profesorul a răspuns că neavând delegare de la guvernul din Budapesta nu poate depune jurământul cerut. Nu părăsește catedra, decât dacă i se aplică forța publică. **Președintele cheamă pe unul din** soldați din grupul care ne-a însoțit; acesta îl atinge pe umăr și profesorul se dezbracă de halat, își îmbracă pardesiul și, înainte de a pleca, cere ca să i se dea voie să vină zilnic în clinică, având lucrări clinice și de laborator începute și pe care ar dori să le termine. **I se dă voie. Apoi plecă, după** ce a semnat procesul verbal de predare a Clinicii, care a fost apoi încredințat subsemnatului [dr. Constantin Stanca] și pe care am condus-o timp de șase luni, până la sosirea noului profesor român, dr. Iuliu Hațieganu.

Am plecat ușurați și oarecum mândri de felul cum a decurs predarea acestei Clinici și am prins deci elan pentru celelalte servicii.

Am trecut la *Clinica Chirurgicală*, al cărei titular, *prof. Lajos Makara* - de origine slovacă - **era mort nu de multă** vreme, înlocuit fiind în mod provizoriu de către adjunctul său *Widakovics*, sârb ortodox. Credeam că aparținând unui popor cu care nu s-au războit românii niciodată, din contră, au trăit ca buni prieteni, în cea mai perfectă vecinătate, ne va primi cu o colegialitate dezinteresată. Ce să vedem însă? A adunat de bună vreme, căci auzise că vom veni, toți asistenții și internii, în biroul profesoral, și a răspuns mai mult dojenindu-ne că am putut primi o astfel de misiune condamnabilă din toate punctele de vedere.

Toate privirile colegilor noștri ce ne stăteau în față făceau corolar acestui dărz sârb ortodox maghiarizat, dar în ale cărui vene, credeam, curge cel mai veritabil sânge latino-slav. [...] Am plecat de la această clinică mâhnii până în adâncul inimii, pe de o parte, pentru cuvintele grele cu care am fost primiți, pe de alta, că am văzut un „patriot” străin de sânge, apărând cu toată convingerea, un stat care era pe cale de destrămare.

Sentimentul înălțător al datoriei împlinite a fost însă mai puternic în cugetul nostru decât decepția trăită în cele câteva minute în care a trebuit să ascultăm o lecție de «patriotism».

Scena aceasta s-a repetat - **ceva mai civilizat** - la Clinica Oftalmologică, unde titularul clinicii era profesorul *József Imre*, eminent oftalmolog și un excelent orator. Cursurile lui erau adevărate conferințe, în care se perindau ca într-un caleidoscop fermecător cele mai pompoase și frumoase expresii; deși a trăit mai bine de 12 ani în Cluj și deși 75% din bolnavii clinicii erau români, n-a învățat nici un cuvânt românește. Știam că nu-i iubește pe români, se ferea însă să ne insulte fie personal, fie colectiv sau ca națiune. Ne trecea sub vâlul dezinteresului!

A stat drept, cu ochii țintă la noi, răzimat de biroul său masiv, în spate având tabloul regelui Ungariei, Carol al V-lea. A ascultat cu atenție invitația Consiliului **Dirigent** pentru depunerea jurământului, expusă de colegul nostru dr. Tătaru și, după o tăcere penibilă răspuns pe un ton oficial că nu recunoaște autoritatea Consiliului **Dirigent** și nu depune jurământul regelui **Ferdinand** și că nu va părăsi clinica decât la aplicarea forței.

Soldatul intră cu arma, îl atinge pe umăr și profesorul își dă jos halatul și se îmbracă de plecare. Dă ordin însă să intre întreg personalul medical și le ține un discurs patriotic, mulțumindu-le de colaborare și de fidelitatea dovedită, legându-le de suflet ca să păstreze vie amintirea lui și îndeosebi că au avut o patrie, nobilă, frumoasă și puternică. A îmbrăcat repede pardesiul. A întins fiecărui colaborator, de la șeful de lucrări până la cel mai tânăr intern, nouă, o ușoară închinare din cap și o privire severă și a dispărut spre ușa deschisă dinspre culoare.

La *Clinica Dermatologică*, titularul fiind *prof. Veress* predarea s-a făcut în termeni mai prietenești, profesorul având oarecare sentimente filo-române. Era născut la București. Din acest motiv nici nu a fost transportat cu ceilalți profesori plecați de la catedra din Cluj, la Seghedin, unde se pregătea înființarea unei universități.

Simplu și repede s-a făcut predarea la Anatomia Patologică, la Medicina Legală, Fiziologie, Farmacologie și Igienă publică.

Comisia a fost însă duios atinsă de scena ce s-a petrecut la preluarea Institutului de Anatomie. Titularul acestei catedre era profesorul dr. *Leo Davida*, în vârstă de 70 de ani; se bucura de un renume de savant; trăia o viață retrasă, nu vorbea cu nimeni; ordine scurte din două-trei cuvinte, aceasta era toată conversația lui cu subalternii. Înalt, uscățiv, cărunț, dar cu sprâncene stufoase, negre, în halatul său negru închis până la gât, impunea pentru cei din jur o frică inexplicabilă, care era poate mai mult o stimă deosebită față de acest bătrân, ce își ducea zilele bătrâneții în amintirile dureroase care îi cotropeau gânduri și îi chinuiau clipele. Căci a avut de îndurat multă tristețe și multe dureri, i-au murit pe rând trei copii, apoi soția. Rămas văduv la vârsta înaintată, nu mai frecventa pe nimeni. Trăia ca un sihastru în locuința sa mohorâtă. Singur, în tăcerea sălilor de autopsii și disecții, între cadavrele multe și reci se simțea însă acasă la el.

Am intrat cu firească sfială la acest veteran al

științei la care am stat și eu ca «demonstrator» vreme de un an, în care timp am putut să mă perfecționez cu studiul anatomiei, ceea ce mi-a folosit apoi în viață nespus de mult. Ne-a poftit să ședem. Cunoșteam obiceiul: trebuia să ne așezăm pe scaune cel puțin pentru câteva clipe, altfel s-ar fi simțit ofensat. Orice student intra la el trebuia mai întâi să ocupe loc în fotoliul alăturat biroului și, șezând, trebuia să-și spună păsurile. Până nu ocupa loc în fața lui pe scaun, nu era chip să te asculte. Era o meteahnă bine cunoscută de toată lumea, încât nimeni nu încerca să se împotrivescă. Străinii erau avertizați de servitorul de la ușă, ca să șadă imediat ce vor fi poftiți de profesor, pentru a lua loc pe scaun. Altfel nu poți rezolva nimic. Oricât am fi voit să respectăm acest obicei, totuși situația în care ne aflam, ca reprezentanți oficiali ai Statului Român, nu se putea ca să îi aducem la cunoștință ordinul Consiliului **Dirigent de la Sibiu** stând pe scaun. După vreo câteva clipe de liniște, care ni s-au părut ceasuri lungi, căci le domina o tăcere penibilă, toți - noi și profesorul - simțeam cum se întoarce fila grea a istoriei, ca să facă loc la alta, ce trebuie să șteargă suferințele milenare ale românilor, asigurându-le de aici încolo o viață liberă.

Cuvintele președintelui nostru, dr. C. Tătaru, răsunau în camera aceea mohorâtă, ocupată de jur-împrejur cu dulapuri ce închideau piese anatomice și schelete rare, mai solemn dar și mai trist ca oriunde pe unde am trecut în răsturnarea rânduielilor vechi; senin și rece aștepta bătrânul sfârșitul «ultimatului» ce însemna și pentru el sfârșitul unei activități de peste 40 de ani. Am crezut că vor urma cuvinte grele de ocară, doar era cel mai vechi profesor al facultății. Bland și domol ne-a răspuns, cu glas ce trăda o profundă emoție: «- Nu sunt deloc surprins de prezența dumneavoastră aici; sunt mulțumit că nu străini, ci elevi de-ai mei au venit ca să-mi ofere să depun jurământul pe o nouă coroană, ce de azi încolo va conduce destinele acestei frumoase Transilvanii. Nu o pot recunoaște, căci nu am dezlegare din jurământul vechi. Nu sunt disperat că, la bătrânețile mele înaintate, trebuie să plec așa cum voi pleca de la această catedră, pentru care am lucrat mai bine de 40 de ani, fără întrerupere, cu caldă pasiune. Tot ce vedeți aici e realizarea mea. Nu mă miră deloc că istoria și-a schimbat mersul. O lume va răsări aici și dumneavoastră aveți să o cultivați precum noi am cultivat-o timp de zece secole pe aceea în care am trăit, au trăit strămoșii noștri împreună cu noi și dumneavoastră și înaintașii dumneavoastră. Voi pleca imediat, dar vă rog să păstrați tot ce am avut pentru știință și pentru facultatea aceasta».

Și cu pași grăbiți se apropie de cuierul de lângă ușă unde zărisem un pardesiul, o pălărie și o umbrelă de care nu se despărțea niciodată. M-am apropiat în grabă ca să-i ajut să-și pună pardesiul. «- Una ca asta, nu! Vă rog să mă lăsați să-l îmbrac singur, căci nu voiesc ca nimeni din lumea nouă, să mă atingă; doresc să plec de aici cu umbra lumii vechi în care am trăit și pe care voiesc să o duc cu mine» - și, deschizând ușa, a dispărut pe culoarul lung, spre

scările ce coborau spre ieșire.

Toți profesorii au refuzat depunerea jurământului. Decanatul era ținut de profesorul de psihiatrie *Lechner*; predarea nici aici nu s-a putut face, deoarece nici decanul nu a recunoscut ca autoritate supremă Consiliul **Dirigent**, nici pe regele României, pentru care trebuia să depună jurământul.

A trebuit să se aplice forța publică, pentru ca să părăsească instituția.

În 13 mai 1919 toate serviciile Facultății de Medicină au fost în mână românească.

Pentru ca averea acestei facultăți să poată trece intactă în patrimoniul Statului Român, am instituit un grup de studenți în medicină, din ultimii doi ani de studii, câte patru de fiecare specialitate și Clinică, care sub conducerea mea, au inventariat întreaga avere mobilă a serviciilor; s-a lucrat la acest inventar timp de șase luni. Mulți dintre studenții repartizați de noi la inventarierea mobilierului și instrumentarului au rămas la Clinicile și instituțiile respective, numiți în locul preparatorilor și asistenților care au plecat. Unii dintre ei s-au distins în cursul timpului în mod deosebit în învățământul medical, devenind excelenți specialiști. În ramura aceasta aleasă atunci la întâmplare, unii din ei au devenit profesori titulari, la specialitatea la care au lucrat la inventar.

Paralel cu lucrările de inventariere, s-a instituit pe lângă direcțiunea Clinicilor o comisie, având atribuția de a introduce administrația românească.

După șase luni de muncă grea și plină de răspunderi, Comisia de trei și-a depus mandatul, căci la data de 15 octombrie 1919, **au sosit profesorii români, numiți de Ministerul Instrucțiunii de atunci**; aceștia au luat asupra lor, de aici încolo, serviciile la care au fost numiți, iar în locul Comisiei de trei, care a desăvârșit preluarea, a intrat în funcțiune «*Comisia Clinicilor*», *compusă din toți profesorii nou sosiți*.

Pentru buna funcționare a Clinicilor, în cele șase luni de inventariere am fost ajutați de **d-nii doctori: dr. Vasile Pascu, dr. Sabin Manuilă, dr. Traian Popovici, dr. Ion Totoian**. În cursul inventarierii, cam prin luna iulie, jumătate din Clinica chirurgicală a fost predată d-lui medic colonel dr. I. Iacobovici, mai târziu profesor titular al Clinicii chirurgicale.

Alegerea corpului profesoral și a conducerii Universității

Din ziua de **12 mai 1919 clinicile, institutele medicale și Spitalul public din Cluj** aparțineau statului român.

Profesorii maghiari, refuzând depunerea jurământului de credință pentru Statul Român, s-au considerat demisionați și curând au trebuit să părăsească institutele în care lucrau. Singur, dr. Iuliu Orient a continuat activitatea în noua facultate românească.

Pentru fiecare clinică și institut s-a format câte un grup de patru studenți din ultimii ani care au inventariat întreaga avere a clinicilor și institutelor medicale. Acestea

fiind împlinite, se putea purcede la selecționarea cadrelor didactice și administrative și începe activitatea în noul regim românesc.

La data de 2 iunie 1919, Resortul Sănătății și Ocrotirii sociale - din cadrul Consiliului Dirigent -, condus de Iuliu Moldovan și Marius Sturza, propune Resortului Instrucției, condus de cărturarii luptători Valeriu Braniște și Onisifor Ghibu, ca să numească un „colegiu de trei sau patru membri care să fixeze noul program de studii”. Ca urmare, a fost numit un comisar general în persoana profesorului Sextil Pușcariu (1877-1948) de la Universitatea din Cernăuți, cu misiunea să conducă reorganizarea Universității, ulterior devenind Rectorul acesteia.

S-a instituit o *Comisie Universitară*, formată din 20 personalități, care avea menirea să selecționeze cadrele didactice universitare și să stabilească principiile organizatorice ale funcționării acestora. Pentru medicină s-au stabilit 22 catedre. Comisia medicală întrunită în sesiunea din 17-24 iulie la București a fost formată din: V. Manicattide, pediatru de seamă, Ernest Juvara, marele chirurg, neurologul Gh. Marinescu (de la București), Iuliu Moldovan și Iuliu Hațieganu (de la Cluj), cărora li s-a alăturat, prin cooptare, și Victor Babeș de la București.

Respectându-se dezideratele Comisiei Universitare din epoca respectivă, în *ședința plenară din 13 august 1919* s-a înaintat raportul cu propuneri, fiind ales un valoros corp de medici - **prima generație de profesori ai noii Facultăți de Medicină**, cunoscută ulterior ca „generația de aur” a medicinei românești - **ce și-au îndeplinit cu prisosință datoria**. Ei au creat cunoscuta și recunoscuta Școală medicală românească de la Cluj.

Prin Decretul nr. 4031 din 1919 se înființează, în ziua de 1 octombrie 1919, cea de-a treia Universitate românească, Universitatea din Cluj a Daciei Superioare, care includea și o Facultate de Medicină. Primele cursuri s-au ținut la începutul lunii noiembrie 1919, iar deschiderea oficială s-a petrecut la 2 februarie 1920, în prezența regelui Ferdinand I și a unui mare număr de invitați români și străini.

În primăvara, vara și toamna anului 1919, către Cluj s-au îndreptat o parte din cei mai valoroși medici din țară care erau capabili și dornici de fapte mari. Tinerilor medici români - cadre didactice - ce au activat la Facultățile maghiare și austriece de Medicină: Iuliu Hațieganu (fost elev al prof. Zsigmond Puryesz) a preluat Clinica Medicală, Coriolan Tătaru (Dermatologia), Iuliu Moldovan (Igiena), Gheorghe Bilașcu (Stomatologia), Gheorghe Popovici-Boșciu (Fiziologia), Dominic și Constantin Stanca (Ginecologia), I. Goia (Medicala), I. Mențianu (O.R.L.), Al. Nemeș și alții; li s-au alăturat tineri moldoveni și munteni de mare valoare: Iacob M. Iacobovici, Victor Papilian, Ion Predescu-Rion, Cristea Grigoriu, Titu Gane, Dimitrie Michail, Constantin C. Urechia, Ioan Nițescu, Dimitrie Negru, Titu Vasiliu, Gheorghe Martinescu, Gheorghe Pamfil, Nicolae Minovici. Un alt grup de medici, recunoscuți deja ca savanți de renume mondial, au activat ca profesori invitați: Constantin

Levaditi, Ion Cantacuzino, Gheorghe Marinescu, Ștefan G. Nicolau, Nicolae Leon.

La aceștia s-au adăugat Victor Babeș, Emil Racoviță și francezii dr. Jules Guiart, Pierre Thomas și René Jeannel. Astfel, Școala medicală din Cluj s-a constituit după 1919 ca o școală medicală românească, de o deosebită valoare științifică și cu amprentă transilvană. Au fost precizate în protocoale bine întocmite condițiile în care vor lucra și obligațiile reciproce dintre profesori (autohtoni sau oaspeți), pe de o parte, și conducerea Universității, pe de altă parte. Unitatea de învățământ medical românesc s-a menținut prin legile comune și prin pendularea medicilor clujeni și a celor bucureșteni dincoace și dincolo de Carpați. În primii ani după întemeierea Facultății de Medicină din Cluj, o seamă de profesori din București s-au simțit datori să vină la Facultatea de Medicină din Cluj să dea o mână de ajutor pentru consolidarea acesteia. Lăsând la o parte profesorii bucureșteni care au făcut parte din comisia de selecționare a viitorilor profesori clujeni, V. Manicattide, I. Juvara, V. Babeș, o serie de alți profesori au ținut cursuri și conferințe la noua facultate: Gh. Marinescu (1863-1938), Ion Cantacuzino (1863-1934), Cl. Parhon (1874-1969), N. Leon (1862-1931) [10].

Transilvania mai dispunea încă de medici foarte buni care ar fi fost capabili să ocupe catedre universitare la noua Facultate românească. Astfel, dr. Constantin Stanca și Alexandru Nemeș la Catedra de Ginecologie-Obstetrică, dar a fost preferat Cristea Grigoriu, care fusese cadru didactic la Viena. Dr. Iulian Chitul și Cornel Olariu ar fi putut să ocupe catedra de Pediatrie, dar a fost preferat prof. Titu Ganea. Un alt medic ardelean, dr. Teodor Tanco, internist la Năsăud, după o conferință susținută la Societatea de Medicină Internă din Cluj, a fost astfel gratulat de viitorul profesor Ioan Goia: „Domnule coleg, dumneata ar trebui să fii aici cu noi ...”. Alți medici capabili să rămână în corpul didactic clujean: Grigore Ursace, Traian Chirileanu, Vasile Mircu, Sabin Mănuță, Ion Nandriș, Ioan Jovin, Cornelii Iubaș [11].

Deschiderea oficială a cursurilor universitare

La 4 octombrie 1919 s-a fixat data de 30 octombrie pentru alegerea rectorului și a decanilor celor patru facultăți. La 29 octombrie s-au întrunit consiliile profesoriale ale facultăților, care și-au desemnat fiecare câte patru delegați în comisia electorală pentru alegerea rectorului. A fost votat, așa cum se aștepta, în unanimitate, profesorul Sextil Pușcariu.

Cursurile universitare au început la toate clinicile în prima parte a lunii noiembrie 1919, dar din cauza unor situații obiective, ușor de înțeles în condițiile transilvane, naționale și internaționale cunoscute ale momentului, deschiderea oficială s-a amânat până la începutul anului viitor, 1920.

Prima prelegere în limba română rostită la noua Universitate românească de la Cluj a fost intitulată *Datoria vieții noastre*, ținută în ziua de 3 noiembrie 1919. Audiată de un numeros public clujean, ea cuprindea elemente de

filosofia culturii, dar și un vibrant îndemn la muncă și la împlinirea datoriei, arătând că „în noile condiții social-istorice, când poporul român trebuie să-și afirme vocația creatoare de valori culturale universale, se impune ca fiecare dintre cei ce au gândit ceva în această direcție să-și spună părerea spre a se pune la cale ceva bine alcătuit, trainic și lipsit de vechile păcate ale vieții noastre politice și naționale”.

În dimineața aceleiași zile de 3 noiembrie 1919, prof. Victor Babeș și-a rostit și el cursul în deschiderea la catedra de anatomie patologică, iar, la ora potrivită, conferențiarul și auditorii au fost cu toții prezenți la memorabila Conferință a lui Vasile Pârvan - *Datoria vieții noastre*.

Amânarea deschiderii oficiale a cursurilor până la 2 februarie 1920, respectiv 1-3 februarie, a fost impusă de greutatea organizatorică de început și de dorința de a se asigura fastul necesar unui asemenea eveniment înălțător. Au fost de față, cu toată vremea de iarnă, *regele Ferdinand I, regina României, principele moștenitor Carol, principesa Elisabeta, membrii Guvernului și alte oficialități românești civile și religioase*, universitari din București și Iași, oficiali și reprezentanți ai guvernelor țărilor prietene României: Franța, Italia, Olanda, Marea Britanie, Polonia, Cehoslovacia, Grecia, Elveția, Suedia, Iugoslavia ș.a. Studențimea ardeleană considera această zi inaugurală drept „Sărbătoarea libertății culturii românești”, fiindcă ea întrupea „biruința sufletului românesc în cuprinsul plaiurilor eliberate de sub stăpânirea străină” [12].

Deschiderea festivităților a fost făcută de dr. Valeriu Braniște, șeful Resortului Instrucțiunilor Publice din Consiliul Dirigent al Transilvaniei, care a rostit un interesant discurs, urmat de altele pline de simțire românească și de speranță în destinul nostru, „focar românesc de știință și cultură”. Clujul răsuna de uratele: *Vivat, crescat, floreat, Alma Mater Clusienensis ad scientiae honorem Patriaeque salutem; Trăiască România Mare, Să trăiască și să înflorească noua universitate românească* etc. Câteva zile la rând au sosit telegrame de felicitare și urări de bine din toată țara întregită și plină de speranțe [13].

Cât privește participarea la serbări a universităților străine, evident că nu se putea aștepta ca, în grelele condiții de călătorie din acea iarnă de după război, să vină un număr impresionant de reprezentanți. Totuși, au venit la Cluj delegați de la Paris, Strasbourg, Lyon, Roma și de la alte universități. Aceștia au luat cuvântul cu toții, dând citire unor vibrante mesaje de salut și cordialitate. În ciuda vremii nefavorabile, savanții apusei s-au încumetat să facă drumul lung din țările lor până la Cluj, de unde s-au înapoiat încântați de felul cum s-au desfășurat serbările pe care le găseau justificate și cu ocazia cărora stabiliseră legături personale folositoare atât pentru prestigiul țării noastre, cât și pentru știința universală.

Participarea miniștrilor plenipotențieri străini în țara noastră a fost aproape completă. Au sosit la Cluj: Ch. Wopicka, ministrul Statelor Unite ale Americii, decanul

corpului diplomatic din România; ministrul plenipotențiar al Olandei, H. Müller van Verendyke; ministrul plenipotențiar al Italiei, Martin Franklin; însărcinatul cu afaceri al Marii Britanii, Frank Rattigan; însărcinatul cu afaceri al Franței, H. Cambon; însărcinatul cu afaceri al Spaniei, Ramon de Bastera; însărcinatul cu afaceri al Poloniei, I. Morawsky; ministrul Cehoslovaciei, Buhomil Cermak; însărcinatul cu afaceri al Greciei, Sophianos. Toți acești reprezentanți au luat cuvântul, intervențiile lor fiind de o valoare documentară politică neprețuită pentru acele vremuri. Ele au fost cuprinse într-un volum, tipărit în limba română și franceză, sub îngrijirea lui Sextil Pușcariu și a lui G. Oprescu, cunoscutul istoric al artelor de mai târziu (după O. Ghibu).

În ziua de 2 februarie, primăria orașului Cluj a oferit un banchet în onoarea Regelui Ferdinand I, a Guvernului, a înalților oaspeți străini și români participanți la sărbători [14].

Regulamentul de funcționare a clinicilor Facultății de Medicină din cadrul Universității din Cluj a intrat în vigoare în octombrie 1923, anul în care s-a adoptat și Constituția României. Zestrea efectivă a clinicilor universitare din Cluj era în anul 1923 de 979 paturi. Treptat, însă, numărul paturilor a crescut în întreaga perioadă interbelică, până la un vârf, 1939, când au intrat în funcție clinicile din Palatul nou (Medicala II, O.R.L., Urologia și Balneologia), numărul apropiindu-se de 2000.

Bibliografie

1. V. Pușcaș, Universitate. Societate. Modernizare, Presa Universitară Clujeană, 1995.
2. publicat în „Luceafărul (București), nr. 6/15 martie 1919, 105-116 și republicat în diferite alte periodice
3. Dimitrie Negru, Propuneri cu privire la organizarea Facultății de Medicină de la Cluj, „Luceafărul”, nr. 1, 1 martie 1919, 100
4. Crișan Mircioiu, Onisifor Ghibu și Universitatea clujeană I, „Mesagerul Transilvan”, 13 mai 1994 și II, 27 mai 1994
5. Stelian Neagoe, Viața universitară clujeană interbelică, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1980.
- 6,7. Ibidem.
8. O. Ghibu, Universitatea românească a Daciei superioare, București, 1929; Idem, La a 20-a aniversare a Universității Daciei Superioare, Institutul de Arte grafice „Ardealul”, 1939.
9. V. Constantin Stanca, în vol. Memorii. Îngerul de pe cupolă, Ed. Fundației Culturale „Ion. D. Sârbu” - cuprins în volumul Onisifor Ghibu, La a douăzecea aniversare a Universității Daciei Superioare, Ediție îngrijită de prof. dr. doc. Crișan Mircioiu, Ed. Napoca Star, Cluj-Napoca 2001, 83-89
10. Stelian Neagoe, Viața universitară interbelică, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1980
11. vezi Valeriu Bologa, Epopeea începuturilor, „Clujul Medical”, 4, 1968, 397-399; I. Negru, La aniversarea a 60 ani de la Marea Unire. Însemnările chirurgului Vasile Bidnu din războiul pentru întregirea patriei, „Viața medicală”, XXVI, nr. 2, 1979, 93-95; Florea Marin, Școala Medicală Clujeană, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2000.
12. Serbările pentru inaugurarea Universității din Cluj (31 ian.-2 febr. 1920), București, 1920, 16-17.
13. Neagoe Stelian, Viața universitară clujeană interbelică, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1980
14. V. Lechințan, 80 ani de administrație românească la Cluj, Cluj, 1990.

PROFESOR DR. DOC. CRIȘAN MIRCIOIU (1913-2009)



„Un spirit ales al cetății”

În vremuri senine și înalte, ca și în cele mici și tulburi, chiar aspre și ostile până dincolo de suportabil, Cetatea de omenie și carte, de știință și suflet românesc de sub Feleac a avut mereu savanți și cărturari rari, care i-au luminat calea și i-au întărit pașii, apropiind-o de biruință. Clujul a avut mereu asemenea spirite tutelare, care au slujit cu credință, deopotrivă științele, oamenii și generațiile acestei vetre de neam și de țară românească. Și asta pentru că Marea Unire de la 1918 era nu doar împlinirea unei năzuinți seculare, arzătoare și înălțătoare a românilor de aici și de dincolo de munți; era și datoria de a continua să dureze o țară modernă și suverană, ce-și câștigase locul meritat în bătrâna Europă. Au urmat de atunci decenii de luptă și simțire, de crez și lumină în destinul nostru mioritic, pentru înnobilarea țării, a României Mari. Intelectuali de toate condițiile și formațiile au pornit spre Cluj ca spre un pământ al făgăduinței celei mari, să-și sporească împlinirile, visele și idealurile, cu un cuvânt, istoria sa! În Cetatea unor uriașe personalități medicale și nu numai – enumerăm aici câteva: Iuliu Hațieganu, Papilian și Bologa, Moga și Goia, Iacobovici și Țeposu, Alexandru Pop și Titu Vasiliu, Nana, Benetatto și Fodor – a venit în preajma celui de-al doilea război mondial, ca student, tânărul Crișan Mircioiu. Venea copleșit de acești magi ai științei medicale, hotărât să calce pe urmele lor. Își asuma o grea, o dificilă misiune și o nobilă răspundere: aceea de a urma pe marii corifei ai școlii de medicină clujene. Tânărul Mircioiu n-a greșit.

Viitorul eminent chirurg, dascăl și om dăruit culturii s-a născut în 1913, la Câmpina. Ambii părinți, mama și tata, se trăgeau din ciobani aflați în Șapte Sate, comuna

Cernatu, județul Brașov. Prin transhumanță ei au ajuns în depărtările Bărganului, de unde au revenit apoi spre locurile natale. După ce urmează școala primară la Moreni și Liceul la Câmpina, Crișan Mircioiu își alege ca drum miracolul dificil al medicinei. Vine exact la vremea când – era în 1930 – școala de medicină clujeană își trăia clipele sale de glorie deplină și unică. Iată sub ce răspunsuri și angajări copleșitoare își începe Mircioiu truda universitară. Este student între 1930 – 1936, iar un an mai târziu devine doctor în chirurgie cu teza „Calculoza vezicală” apreciată cu Magna cum Laude. Urmează alte repere: preparator la Chirurgie I (1940-1946); asistent universitar (1946-1949); șef de lucrări la IMF Cluj (1949-1962); conferențiar universitar (1962-1970) și profesor universitar (1970-1978).

Clinica Chirurgie I i-a fost a doua casă, unde s-a format și afirmat ca om și dascăl, ca medic. Căsătoria lui cu Ileana, fiica marelui patriot și savant Onisifor Ghibu l-a așezat definitiv între elitele științei și culturii ardelene, alături de care a trudit neconținut și neostenit pentru școala ce l-a ridicat la demnități de onoare, pentru cetate, pentru colegi și pentru bolnavi. A avut bucuria de a urma înaintași, maeștri și dascăli de la care a învățat și păstrat cultul pentru pagina scrisă (de carte, tratat, de revistă științifică, de ziar sau de cultură), pentru lumina de aur a științei, pentru prețuirea cărții și vieții. Școala de medicină clujeană l-a adoptat ca pe un ilustru și de nădejde fiu.

Activitatea sa științifică se concretizează într-un număr de peste 900 lucrări științifice comunicate și publicate în diverse reviste de specialitate din țară și străinătate.

O atenție deosebită a acordat problemelor de chirurgie de urgență – abdomenul acut – pe care s-a străduit să-l aducă în atenția studenților și medicilor tineri ca pe una dintre cele mai importante probleme ale medicinei de urgență.

A participat activ la toate congresele naționale precum și la multe din străinătate (Viena, Istambul, Atena, San Remo, Strasburg, Barcelona, Atlanta și altele).

A fost membru a multor societăți savante naționale și internaționale. Este posesorul unor înalte titluri printre care cel de membru emerit al Academiei de Științe Medicale, Cetățean de onoare al Clujului, senior al Cetății, Doctor Honoris Causa al Universităților din Oradea, Constanța, Târgu-Mureș, Arad.

O lungă perioadă a fost rectorul Universității Populare Cluj și vicepreședinte al Asociației Oamenilor de Știință, filiala Transilvania. Este inclus în dicționarul „Contemporary Who's Who 2002-2003”.

Contopit armonios și benefic în munca sa laborioasă ca profesor, chirurg și cercetător, ca om al cetății, Crișan

Mircioiu a fost mereu prezent cu gândul, cu fapta și cu ideea în viața cetății, dar și cu condeiul în lumea ei culturală. Nu s-a cruțat și n-a abdicat de la nici o îndatorire, rămânând până la vârsta venerabilă de aproape 100 de ani un entuziast fără frontiere, fără răgaz și renunțări. A luminat și onorat cu condeiul cărturari români și străini, a scris cărți și articole, studii și volume de amintiri. A readus în fața și sub ochii generațiilor tinere chipurile lui Ghibu și Goga, Valeriu Bologa sau Hortolomei, dar și a unor mari personalități ale lumii medicale europene și mondiale. A scris o carte despre celebrul Albert Schweitzer, apărută în 1973 la Editura Dacia din Cluj. În carte, profesorul Crișan Mircioiu reține și comentează ceea ce a spus Schweitzer: „**Tragedia vieții constă în ceea ce moare într-un om, în timp ce el trăiește**”. Fidel acestui principiu, acestui tulburător adevăr într-o lume în care, mereu, mureau cele mai frumoase vise și speranțe ale oamenilor din a doua jumătate a secolului trecut, n-a lăsat să se stingă nici un vis, nici o răspundere, nici o năzuință în sufletul său generos, dăruit semenilor și sănătății. Dimpotrivă a ocrotit totul și a păstrat cu sfințenie pentru cei din jur și de mâine adevărurile fundamentale ale vieții noastre de fiecare zi. Iar viața i-a dat și timp și putere, ca nimănui altcuiva, să biruie această întrecere cu el însuși

și cu lumea din jur. Oștean viguros, înțelept, el a fost mereu la datorie și nu a purtat ranchiună nici vremurilor când ele i-au fost ostile și necruțătoare, nici celor ce i-au greșit cu sau fără voie. Paradoxal, pe măsură ce anii s-au adunat, toamnă după toamnă, în caierul vremii, când pentru alții vârsta e o povară, Crișan Mircioiu întinerea, devenea mai harnic, mai lucid, mai entuziast. Rar spirite dăruite lumii și semenilor ca el, care, la 95 de ani, avea atâtea de împlinit, dădea încredere și curaj, omenie și imbold celor din jur.

Profesorul a scris o poezie intitulată „Everesturi”. Plecând dintre noi, Clujul Medical a pierdut un Everest ce a lăsat în urma sa un (mare) gol greu de înlocuit.

Asemenea pontifi nu au morminte fiindcă ei sunt vii în permanență în memoria noastră afectivă, creându-ne iluzia că ei nu s-au stins.

Acum e dincolo de hotarul vederii noastre. Dar ne-a lasat multe idei și vise și mai ales un pilduitor exemplu, care ne este alături și ne arată drumul spre adevăr. Un exemplu greu de urmat.

Vă mulțumim, Domnule Profesor.

Nicu George IONESCU

NEUROSCIENCES. Clinical applications of recent knowledge (Neuroștiințe. Aplicații clinice ale descoperirilor recente)

Dan L. Dumitrașcu, Cristina Hoțoleanu

Ed. Medicală Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 2008

20 articole, 41 colaboratori, 16 tabele, 7 figuri, 269 pagini

Prim autorul volumului, Profesorul Dan L. Dumitrașcu de la Clinica Medicală II a UMF Cluj-Napoca, este unul dintre cei mai activi promotori ai neuroștiințelor în medicina clinică, specialist în neurogastroenterologie și organizator de manifestări științifice în acest domeniu.

Doctor Cristina Hoțoleanu este conferențiar universitar la Clinica Medicală II.

Volumul este dedicat operei de pionerat a lui Gheorghe Marinescu „La cellule nerveuse”, publicată în 1909.

Cartea cuprinde comunicările susținute la workshopul „Aplicațiile clinice ale recentelor progrese în neuroștiințe” organizat de Profesorul Dumitrașcu la Cluj între 8 și 10 Octombrie 2008. Un prim merit al volumului este lansarea sa cu ocazia desfășurării manifestării de mai sus.

Introducerea (A. Miu et al.) conturează istoricul și conținutul neuroștiințelor, la un secol după Gheorghe Marinescu. Două anexe documentate conțin principalele realizări ale neuroștiinței și enumeră premiile Nobel acordate studiilor asupra sistemului nervos sau comportamentului.

Un capitol (L. Gozariu, G. Hazi) este consacrat metodelor de ieri și de azi de dozare a hormonilor.

Contribuțiile la cercetările fundamentale dedicate neuroștiințelor, expuse în patru capitole, vizează fiziopatologia anxietății de la gene la comportament, mecanismele celulare și moleculare care stau la baza recuperării după stroke și două studii semnate de autori bulgari: factorii neurotrofici, neuropeptidele și țesutul adipos și profilul molecular al neurogenezei investigate pe creierul de primat.

Aplicațiile clinice ale neuroștiințelor (șase lucrări) privesc imagistica cerebrală funcțională, fapte și dezbateri

despre neuroprotecție și neurodegenerare, eritropoetina și convulsiile, antidepresivele în tratamentul durerii, patogenia și terapia durerii în cancer și mecanismele efectului placebo.

Următoarele șase studii se referă la neurogastroenterologie.

O amplă lucrare – semnată de autori italieni și de un colaborator clujean – comentează evaluarea simptomelor gastrointestinale, calitatea vieții, motilitatea și neuropatia vegetativă.

Se trasează perspectivele clinice ale studiilor asupra greței funcționale și sindromului de vomă și se aplică teste neurofiziologice pentru evaluarea disfuncțiilor gastrointestinale. Se pune întrebarea dacă sindromul colonului iritabil este o dereglare funcțională sau una somatoformă, se discută rolul disfuncțiilor vegetative în motilitatea vezicii biliare în boli hepatice și psihoterapia în bolile gastrointestinale funcționale.

Ultimul capitol (Neurocardiologia) descrie aspectele psihosomatice în boli cardiovasculare și rolul sistemului nervos simpatic în insuficiența cardiacă.

Majoritatea lucrărilor au provocat dezbateri pertinente, ceea ce constituie un real merit al simpozionului.

Iconografia și bibliografia atașată fiecărui articol măresc valoarea informativă a volumului.

Privită în ansamblu, această carte va fi desigur bine receptată de un cerc larg de medici și recomandabilă studenților din anii superiori de studiu.

Petru Derevenco

Articol intrat la redacție în: 19.01.2009.

Acceptat în data de: 19.01.2009.

FIGURI DE FARMACIȘTI ROMÂNI

I. Grecu, Gh. Mermeze, A. Negru

În luna martie 2009 a apărut în editura Universității din Oradea cartea farmaciștilor Prof. Dr. Doc. Ioan Grecu de la U.M.F. “Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca, Prof. Dr. Gheorghe Mermeze și farmacistei Anca Maria Negru, de la Facultatea de Medicină și Farmacie a Universității din Oradea: “Figuri de farmaciști români”, un volum de 311 pagini, ilustrat.

Lucrarea “Figuri de farmaciști români” încearcă să pună în evidență activitatea deosebit de rodnică desfășurată în domeniul ocrotirii sănătății publice și în mod concret al practicii farmaceutice, de către o parte din farmaciștii practicieni români, trecuți în lumea umbrelor.

Sunt prezentate portretele biografice, preocupările și realizările acestora de-a lungul vremii și cu predilecție în ultima sută de ani.

Prin activitatea lor demnă de urmat, în oficine urbane sau rurale din țară, au contribuit în decursul anilor la creșterea prestigiului profesiei de farmacist căreia i-au dat strălucire, fiind exemple demne de muncă, de corectitudine,

cinste, omenie, înțelegere a omului suferind și de atașament pentru profesiune, pe care au servit-o cu dragoste, pasiune și abnegație.

Pomenindu-le numele și faptele le cinstim memoria și le aducem omagiul de stimă, prețuire și recunoștință.

Lucrarea completează și întregeste într-un tot unitar lucrarea anterioară “Farmacia și Societatea Română de Istoria Farmaciei de-a lungul vremii” apărută la editura Universității din Oradea și se pune la dispoziția celor care doresc să cunoască trecutul unei profesii vechi și nobile, a farmaciei românești și a slujitorilor ei. Lucrarea, ce umple un gol în domeniul abordat, merită să fie lecturată și să se găsească în biblioteca fiecărei farmacii și a fiecărui farmacist.

Sorin Emilian LEUCUȚA

Articol intrat la redacție în: 14.04.2009.

Acceptat în data de: 14.04.2009.

Adresa pentru corespondență: sleucuta@yahoo.com

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, Schmitd 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 catre editor, etc) și de numele și prenumele primului autorul. 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:

Schmidt WA, Schmidt 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.